FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N° 113

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

BERNARD JONDEAU

Ancien Interne des Hôpitaux
Préparateur de Physiologie à la Faculté
Né à Chalon-sur-Saône, le 2 Janvier 1894

DU MÉCANISME

DE LA

Syncope Adrénalino-Chloroformique

(ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE)

Travail des Laboratoires de Physiologie de la Faculté de Médecine

Président : M. ROGER, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1928

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1928

THÈSE

N°_____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

BERNARD JONDEAU

Ancien Interne des Hôpitaux
Préparateur de Physiologie à la Faculté
Né à Châlon-sur-Saône, le 2 Janvier 1894

DU MÉCANISME

DE LA

Syncope Adrénalino-Chloroformique

(ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE)

Travail des Laboratoires de Physiologie de la Faculté de Médecine

Président : M. ROGER, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—

1928

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	RRANCA.

II. — AGRÉGES EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI	Pathologie médicale.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BASSET	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCQ	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologique.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER	Urologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngie.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgicale.
METZGER	Obstétrique.
MONDOR	Pathologie chirurgicale
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET Fils	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE	Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.
RETTERER	Histologie.
TANON	Pathologie médicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.	VILLARET	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A M. le Professeur ROGER

Pour le grand honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant de présider cette thèse.

A M. le Docteur ROUX-BERGER

Chirurgien de l'hôpital Broussais
Chevalier de la Légion d'Honneur

A M. le Docteur GARRELON

Chef des Travaux de Physiologie a la Faculté
Chevalier de la Légion d'Honneur

J'unis ces deux maîtres dans un même sentiment de respectueux attachement et de profonde reconnaissance.

A M. le Professeur agrégé C. FOIX

(*in memoriam*).

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage

M. le Docteur DEMOULIN (*in memoriam*) 1912
M. le Docteur MOSNY (*in memoriam*) 1913
M. le Professeur agrégé LEGRY 1913

Externat

M. le Docteur ARROU 1914
M. le Docteur JOSUÉ (*in memoriam*) 1919
M. le Professeur BRINDEAU 1920
M. le Professeur agrégé LE LORIER 1920
M. le Docteur GUINON 1920
M. le Docteur GANDY 1921
M. le Docteur SOUQUES 1922

Internat provisoire

M. le Docteur CATHALA 1923
M. le Docteur SAVARIAUD 1923

Internat

M. le Docteur ROUX-BERGER 1924
M. le Docteur MOUCHET 1925
M. le Docteur ROBINEAU 1925
M. le Professeur agrégé CHEVASSU 1926
M. le Docteur BAUDET 1926
M. le Docteur LABEY 1927
M. le Professeur agrégé CHEVASSU 1927

A M. le Docteur Louis BAZY

A M. le Docteur L. GAUTIER

Introduction

Depuis que les auteurs anglais ont attiré l'attention sur la nocivité de l'association adrénaline-chloroforme, l'étude de la syncope adrénalino-chloroformique a fait de considérables progrès. Physiologistes et oto-rhino-laryngologistes se sont attachés à préciser les phénomènes cardiaques successifs aboutissant à l'arrêt du cœur. Ils se sont efforcés de déterminer les causes qui les favorisent, les provoquent ou les atténuent. Dans des thèses récentes, Lucchetti a précisé le mécanisme de la syncope au cours des injections sous-muqueuses nasales d'adrénaline; Castan a montré l'insuccès des injections intra-cardiaques de cette substance dans certaines syncopes chloroformiques.

Cependant, il semble qu'entre expérimentateurs et chirurgiens, l'accord ne soit pas définitif. Certains auteurs, avec Toupet, admettent que l'on ne peut conclure de l'animal à l'homme et que l'association adrénaline-chloroforme ne doit pas être redoutée en pratique chirurgicale. D'autres, au contraire, avec Chevrier, se basent sur les expériences

physiologiques pour poser certaines contre-indications à l'injection intra-cardiaque d'adrénaline.

Il nous a semblé que la connaissance aussi complète que possible du mécanisme de la syncope adrénalino-chloroformique devait être la base des indications et contre-indications des injections thérapeutiques d'adrénaline.

Nous nous proposons, dans ce travail, d'étudier le mécanisme intime de ces accidents, à la lumière des travaux antérieurs et de l'expérimentation. Nous nous efforcerons, tout d'abord, en nous basant sur les travaux des auteurs anglais, de préciser l'ensemble des phénomènes physiologiques groupés sous le nom de syncope adrénalino-chloroformique (syncope A. C.) et de dégager leur aspect clinique. Nous montrerons, ensuite, le rôle important joué dans la genèse de ces accidents par le système neuro-végétatif, rôle qui ressort nettement des travaux de Garrelon et Santenoise et qui a été précisé dans la thèse de Lucchetti. Enfin, nous essayerons de montrer, en nous basant sur l'expérimentation, le rôle que nous attribuons au système thyroïdien, intermédiaire obligé entre les phénomènes para-sympathiques et les accidents cardiaques de la syncope.

Nous tenons à remercier, ici, M. le Docteur Garrelon, chef des Travaux de Physiologie à la Faculté, qui nous a inspiré cette thèse et qui nous a guidé avec une inlassable sollicitude dans les difficultés de l'expérimentation. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

La Syncope A. C. - Son aspect clinique

La syncope A. C. est un ensemble d'accidents cardiaques, toujours graves, et le plus souvent mortels, déterminés par la pénétration brusque d'adrénaline dans la circulation, au cours de la narcose chloroformique.

Nous disons pénétration brusque car ces phénomènes n'apparaissent que si l'adrénaline est portée directement dans la circulation. Les injections sous-cutanées ne provoquent jamais d'accident. Le professeur Delbet, sur plus de mille injections sous-cutanées d'adrénaline pendant la chloroformisation, n'a jamais constaté la moindre alerte.

Cette inocuité de l'injection sous-cutanée s'explique d'ailleurs facilement. L'adrénaline injectée sous la peau provoque une vaso-constriction locale intense. La circulation très réduite à ce niveau ne permet qu'une diffusion lente de la substance. La dose diffusée dans l'organisme ne représente, à chaque instant, qu'une fraction minime de la dose injectée ; fraction insuffisante pour provoquer des accidents. Le ralentissement dans la diffusion de l'adrénaline est considérable puisque, pour Batelli,

six dixièmes de milligrammes par kg. suffiraient, chez le lapin normal, à provoquer la mort, alors qu'en injection sous-cutanée, la dose mortelle serait de deux centigrammes par kg. Nous pouvons donc considérer qu'en pratique, la syncope A. C. ne se produit pas après injection sous-cutanée d'adrénaline.

Mais les injections directes dans le système circulatoire, pendant une anesthésie, sont rares dans la pratique humaine. Elles se produisent, en effet, dans deux circonstances seulement, ce qui explique peut-être le peu d'intérêt apporté, pendant longtemps, à leur étude.

En oto-rhino-laryngologie, l'adrénaline est un hémostatique courant. Avant de pratiquer une intervention intra-nasale très saignante, le malade étant déjà endormi au chloroforme, on injecte souvent de l'adrénaline sous la muqueuse de la cloison ou des cornets pour obtenir une hémostase préventive. Or, la muqueuse nasale repose sur un lacis veineux extrêmement riche, constituant un véritable corps caverneux. La substance injectée là passe immédiatement dans la circulation et l'injection sous-muqueuse équivaut à une injection intraveineuse. Les expériences de Lucchetti sur le chien normal montrent que l'injection d'adrénaline sous la muqueuse nasale provoque, en quelques secondes, une hypertension de 8 à 12 cm. de mercure.

En chirurgie, en cas de syncope anesthésique, pour essayer de ranimer les battements cardiaques,

on emploie de plus en plus les injections intracardiaques d'adrénaline.

Mais, nous le voyons immédiatement, les deux circonstances qui réalisent, en pratique humaine, l'association adrénaline-chloroforme, sont essentiellement différentes.

Dans le premier cas, il s'agit d'un malade normalement endormi, ne présentant, avant l'injection, aucun phénomène pathologique. L'on aura la possibilité d'observer les accidents qui se succéderont dans un ordre fixe pour aboutir finalement à l'arrêt du cœur.

Dans le second cas, au contraire, l'association nocive est réalisée chez un malade déjà en syncope. La syncope A. C. prendra une forme spéciale. Elle ne fait que continuer une syncope chloroformique secondaire. Pratiquement, tout se bornera, du moins en apparence, à un échec des tentatives faites pour ranimer le cœur.

Voyons donc comment se présente cliniquement la syncope A. C. Nous nous adresserons naturellement à un cas typique d'injection sous-muqueuse nasale d'adrénaline et nous reproduirons à titre d'exemple une observation tout à fait démonstrative de Deprée.

OBSERVATION DE DEPRÉE

Le patient, âgé de 26 ans, robuste, était en pleine santé. Le cœur était normal et les urines ne renfermaient aucun élé-

ment anormal. Une intervention de résection sous-muqueuse, avait été décidée.

L'anesthésique était le chloroforme donné avec le masque de Skinner. Au bout de 7 minutes, il y avait de l'agitation avec mouvements de défense.

Le malade fut transporté sur la table et on décida d'injecter quelques gouttes d'adrénaliné sous la muqueuse nasale. Au moment de l'injection, l'anesthésie était légère, puisque le réflexe cornéen était présent, le pouls bien frappé et l'état général satisfaisant. Le chloroforme fut supprimé et on injecta 5 gouttes de la solution au 1000°.

Environ une minute après l'injection, le pouls devint subitement rapide, puis imperceptible, en même temps la face du malade devint pâle et les pupilles se dilatèrent. Trois respirations profondes apparurent après la disparition du pouls et la respiration s'arrêta. La tête fut mise en position déclive ; on fit la respiration artificielle, 1 cm^3 d'extrait hypophysaire fut injecté sous la peau, et on administra de l'oxygène. Finalement une incision fut faite sur le bord gauche du sternum et le cœur fut massé à travers le diaphragme sans aucun résultat.

Cinq minutes avant l'anesthésie, les fosses nasales avaient été badigeonnées avec une solution de cocaïne à 10 %, contenant un peu d'adrénaline.

A l'autopsie, rien d'anormal ne fut remarqué dans les organes.

Nous remarquerons : le court intervalle séparant l'injection d'adrénaline du début des accidents — les modifications du pouls dont la rapidité augmente avant l'arrêt définitif — enfin la persistance de la respiration pendant quelques secondes après l'arrêt du cœur. Nous retrouverons ces caractères dans les syncopes expérimentales.

LaSyncope A. C. expérimentale

C'est surtout par l'expérimentation que l'on a étudié la syncope A. C. Son observation est en effet difficile en clinique. Nous avons vu qu'elle était relativement rare ; d'autre part, elle est imprévue et la rapidité avec laquelle se succèdent les accidents, les circonstances dramatiques qui les entourent sont des conditions défectueuses pour une observation scientifique méthodique. Lévy expérimentant sur le chat, Bardier et Stillmunkès sur le chien, ont pu préciser l'évolution des accidents.

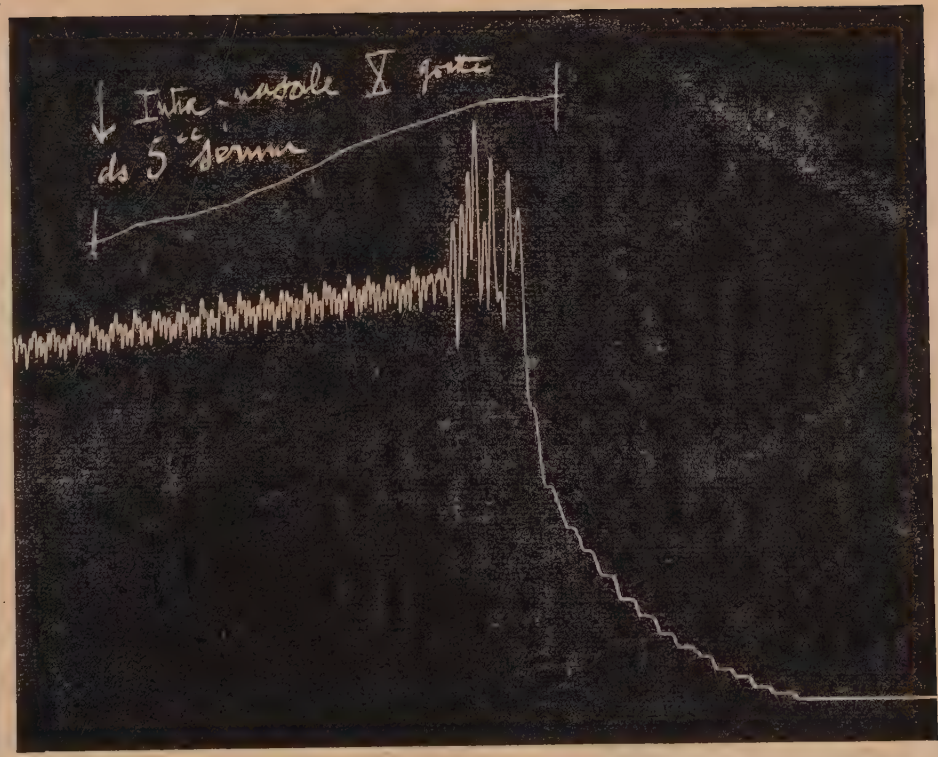
L'injection intraveineuse d'adrénaline sur un animal chloroformisé aboutit à l'arrêt du cœur en un temps qui varie de 15" à 25". Tout d'abord, une dizaine de secondes après l'injection, apparaît de l'hypertension qui va croissante jusqu'à l'arrêt du cœur. En même temps se développe une tachycardie intense pouvant atteindre 300 battements par minute. Cette tachycardie, étudiée à l'électrocardiogramme, peut présenter différents types. Dans les cas légers, on peut observer une tachycardie régulière. Plus souvent, c'est une tachyarythmie. De nombreuses contractions cardiaques, toutes parfois,

sont anormales, constituées par des extrasystoles naissant en des points variés des ventricules. Il s'agit d'une « tachycardie extrasystolique multiple » (Levy). Puis, brusquement, le cœur s'arrête en diastole en même temps que la pression artérielle tombe à o. Lévy dit : « Un peu avant le collapsus cardiaque, les ventricules battaient suivant un rythme absolument chaotique, mais chaque battement formant un tout, le ventricule se contractant en bloc et chassant utilement son contenu. Puis, l'arythmie a fait un pas de plus, chaque faisceau musculaire du réseau si entrelacé du ventricule s'est mis à battre pour son propre compte, par suite la contraction ventriculaire incoordonnée a cessé d'être utile, le ventricule est entré en état de fibrillation ». On peut d'ailleurs, en mettant rapidement le cœur à nu, constater son arrêt en diastole et l'état de fibrillation du ventricule.

En même temps que les accidents cardiaques, on observe des phénomènes respiratoires. Presque aussitôt après l'injection, le rythme respiratoire se ralentit et ce ralentissement persiste pendant quelques secondes après l'arrêt du cœur. Puis, il fait place à une accélération de courte durée. Il y a quelques respirations agoniques et la respiration s'arrête à son tour. Cette persistance de la respiration après l'arrêt du cœur est pour Lévy caractéristique de cette syncope.

Une dilatation pupillaire intense apparaît en même temps que le début de la tachycardie.

Ces mêmes accidents se produisent d'une façon constante et dans un ordre fixe avec des doses d'adrénaline variant de 0 mmgr. 01 à 0 mmgr. 05 par kg. d'animal.



Syncope A. C. typique
Chien de 12 k. CH. Cl.^{3} et inject. sous muqueuse nasale de 10 gouttes adréaline 5 cc^3 de sérum
(in thèse Lucchetti)

Causes de la Syncope A. C.

Cherchant à expliquer le mécanisme de la syncope A. C., les différents expérimentateurs ont été amenés à éliminer, d'abord, différentes causes d'erreur.

Bardier et Stillmunkès montrent qu'il ne s'agit pas d'intoxication adrénalinique. Tout d'abord, les doses sont extrêmement différentes. Si, en effet, 0 mmgr. 01 par kg. tue un chien chloroformisé, il faut, pour tuer un chien normal, 0 mmgr. 3, soit trente fois plus. D'autre part, la mort par intoxication adrénalinique peut se produire par deux processus : l'œdème aigu du poumon, dont l'animal ne présente aucun symptôme, dans le cas qui nous intéresse ; ou la fibrillation ventriculaire. Mais alors qu'en cas d'intoxication adrénalinique, la fibrillation se produit plusieurs minutes après l'injection, au moment où la pression artérielle tend à redevenir normale, dans la syncope A. C., au contraire, elle se produit quelques secondes seulement après l'injection, en pleine période ascendante de la pression.

L'hypertension pourrait, semble-t-il, expliquer

des accidents cardiaques graves par l'augmentation considérable de travail qu'elle donne à un myocarde déjà intoxiqué par le chloroforme. Mais Stillmunkès, par une très élégante expérience, fait justice de cette explication. Par une saignée convenable, il ramène la pression artérielle juste au niveau qu'elle avait avant l'injection d'adrénaline, et la syncope A. C. se produit néanmoins.

La fibrillation cardiaque provoquée par l'injection d'adrénaline pourrait encore s'expliquer par action réflexe. Certaines excitations périphériques, sensitives, électriques, chimiques, peuvent modifier le rythme cardiaque, ou même, si elles sont suffisamment intenses, provoquer un arrêt du cœur par fibrillation ventriculaire. La muqueuse respiratoire est particulièrement sensible à ces excitations. Elle est fréquemment le point de départ de réflexes que le professeur Roger a réuni sous le nom de réflexes pnéo-cardiaques. L'excitation périphérique se propageant par le nerf sensitif, jusqu'aux centres bulbo-médullaires, se réfléchit par les nerfs cardiaques. Tel est le cas de la syncope blanche du début dans la chloroformisation. L'excitation chimique produite par le chloroforme sur la pituitaire, se réfléchissant par le pneumogastrique, provoque un un arrêt du cœur, on pourrait penser que l'adrénaline injectée dans la circulation joue le même rôle que le chloroforme dans le cas précédent et provoque un arrêt du cœur réflexe. Or, il n'en est rien. En effet :

La vagotonie bilatérale *basse* n'empêche pas la syncope A. C. Nous verrons, dans un chapitre suivant, ce qu'il faut penser de la section haute.

De même, la syncope A. C. se produit encore chez des animaux dont tous les rameaux cardiaques du sympathique ont été détruits.

Enfin, la cocaïnisation du bulbe qui exclut complètement les centres nerveux cardiaques n'empêche pas, non plus, la syncope.

Mais, si l'on compare les accidents de la syncope A. C. à ceux de la syncope chloroformique secondaire, on est frappé par leur similitude. Nous n'envisageons pas, naturellement, les syncopes bleues du chloroforme, syncopes respiratoires où l'arrêt du cœur ne survient que secondairement si, par inattention, l'anesthésie a été continuée. Nous n'envisageons pas, non plus, la syncope blanche primitive où l'arrêt du cœur se produit brusquement à la première bouffée de chloroforme, avant qu'une quantité appréciable d'anesthésique ai pu diffuser dans l'organisme. Nous avons vu qu'il s'agissait, pour le professeur Roger, d'un réflexe d'arrêt.

Par contre, dans la syncope blanche secondaire, due à une intoxication profonde de myocarde par l'anesthésique, nous observons les mêmes phénomènes que dans la syncope A. C. Persistance de la respiration après arrêt du cœur, puis respiration agonique, et arrêt respiratoire. Lévy et Lewis, expérimentant sur le chat, ont constaté, sous l'influence de l'intoxication chloroformique croissante des ex-

trasystoles, un rythme bigéminé, une tachycardie complexe et enfin de la fibrillation ventriculaire ; phénomènes identiques à ceux observés dans la syncope A. C.

D'autre part, on sait que l'adrénaline paraît avoir une action de renforcement sur tous les anesthésiques. C'est pourquoi Bardier et Stollmunkès, ainsi que Lévy, se basant sur les constatations, admettent que la syncope A. C. n'est, en réalité, pas autre chose qu'une syncope chloroformique secondaire, due à un renforcement brusque par l'adrénaline, du pouvoir toxique du chloroforme.

Rôle du système neuro-végétatif dans la Syncope A. C.

Nous pouvons maintenant nous demander par quel mécanisme physiologique l'adrénaline renforce la toxicité du chloroforme.

Mais tout d'abord, une remarque s'impose. Lorsqu'on fixe la dose anesthésique ou la dose toxique d'une substance quelconque, on exprime cette dose par la proportion de substance en dissolution dans le sang. C'est ainsi qu'on admet, pour le chloroforme, la dose anesthésique de 50 à 60 milligrammes pour 100 cm^3 de sang et la dose toxique de 70 milligrammes pour 100 cm^3 de sang (Nicloux). Or, nous savons que l'anesthésie est due à l'intoxication partielle de la cellule nerveuse. La quantité d'anesthésique fixée sur cette cellule, importe donc beaucoup plus, au point de vue des effets physiologiques, que sa concentration dans le sang. Et, si, dans la pratique, une augmentation de la concentration sanguine provoque une augmentation de l'intoxication cellulaire, il ne s'en suit pas forcément qu'il y ait une proportionnalité rigoureuse entre les deux phéno-

mènes. La faculté d'absorbtion cellulaire peut en effet varier d'un moment à l'autre, en particulier sous l'influence du système nerveux neuro-végétatif dont dépendent les échanges intra-cellulaires. Cette notion ressort clairement des travaux de Garrelon et Santenoise sur le choc peptonique d'abord, sur les intoxications ensuite.

Ces auteurs ont d'abord recherché les modifications que présentait le choc peptonique chez l'animal suivant que celui-ci présentait une prédominance du tonus sympathique ou para-sympathique.

Pour déterminer l'état du tonus neuro-végétatif, ils se sont basés sur la recherche du reflexe oculo-cardiaque. Ce criterium, malgré son imperfection et les critiques qui lui ont été adressées, leur a semblé suffisant, à condition de prendre certaines précautions indispensables. Ils écrivent :

On a dit que le R. O. C. n'avait aucune valeur, parce que les résultats donnés ne seraient pas comparables entre eux. On a invoqué l'influence de l'émotion, de la douleur, du degré de la compression des globes oculaires, de la durée et du mode de cette compression. Or, toutes nos recherches sur le choc ont été effectuées sur des animaux anesthésiés. Il faut donc éliminer les facteurs émotion et douleur.

Ayant actuellement enregistré, tant sur l'animal que sur l'homme, plusieurs milliers de R. O. C., nous avons toujours constaté que, pour des compressions suffisamment fortes, les résultats sont non seulement comparables, mais graphiquement superposables pour des R. O. C. pris chez le même individu et dans les mêmes conditions. Il semble qu'un certain seuil dans l'intensité de la compression étant franchi, on ob-

tient à partir de ce moment des réponses inhibitrices identiques. On peut d'ailleurs diminuer l'intensité de la compression en la pratiquant un peu latéralement.

On a aussi déclaré que la compression oculaire déclenche une réaction sympathique en même temps que la réaction parasympathique recherchée, d'où on a conclu que l'excitabilité du système accélérateur pouvait voiler l'excitabilité du vague. C'est là le gros argument contre le R. O. C. Cependant il ne résiste pas à l'analyse physiologique. Tout d'abord nous possédons un très grand nombre de cas où, malgré une très forte excitabilité du sympathique (mise en évidence par les signes cliniques, les agents pharmacodynamiques, le réflexe solaire, les réactions vaso-motrices), nous avons enregistré des R. O. C. très fortement marqués avec des arrêts du cœur de sept à dix secondes.

Enfin, il est acquis que lorsqu'une excitation assez forte est portée en même temps sur les éléments nerveux d'un système double, la réponse est tout d'abord dominée par le système inhibiteur. Aussi lorsqu'on prend la précaution de ne pratiquer que des compressions oculaires assez fortes et de courte durée, obtient-on nettement la réponse du pneumogastrique. C'est pourquoi il est absolument nécessaire, toutes les fois qu'on recherche l'excitabilité du vague à l'aide du R. O. C., d'employer la méthode graphique. Non seulement il est inutile de compter les variations du rythme cardiaque pendant une minute, mais encore cette méthode conduit à des résultats inexacts, par suite de la trop grande durée de la compression et de la mise en jeu ultérieure du système dynamogénique après fatigue du système inhibiteur, mise en jeu provoquant une accélération du rythme cardiaque venant, dans le total, en déduction du ralentissement de la première phase.

La rapidité de la réponse du vague et la durée maxima des arrêts ventriculaires sont donc les phénomènes surtout inté-

ressants à noter pour témoigner de l'excitabilité parasympathique.

Après de nombreuses expériences pratiquées sur le chien, Garrelon et Santenoise aboutissent aux conclusions suivantes :

A) *Choc peptonique chez le chien.* — *a*) Chez les chiens présentant un réflexe oculo-cardiaque normal (légèrement positif), nous avons enregistré, après injection de peptone, une chute de pression de 2 à 3 cm., lente, progressive, durant peu de temps. Dans ces conditions, le graphique de la pression carotidienne présente une ondulation correspondant à une ou deux minutes, quelquefois moins. Dans tous ces cas, le retour rapide à l'état normal est la règle.

b) Chez les chiens naturellement très vagotoniques, nous avons constaté des chutes de pression brutales et considérables. Chez eux le choc était typique et la dépression de longue durée, avec défécation, incontinence d'urine, dyspnée, et, dans quelques cas exceptionnels, mort rapide. Cependant nous avons quelquefois noté un retour assez rapide à la pression normale, mais cette évolution favorable coïncidait avec une inversion rapide du tonus neuro-végétatif (diminution brusque du R. O. C. à la suite de l'injection de peptone).

c) Au contraire, chez les animaux naturellement hypovagotoniques (à R. O. C. nul ou inversé), nous n'avons noté que de très faibles chutes de pression (1 à 2 cm.), la pression revenant à la normale au bout de quelques secondes. Nous avons même souvent observé chez ces animaux à R. O. C. nul ou inversé l'absence de toute manifestation de choc. Signalons aussi, en passant, la constatation chez quelques-uns de ces animaux d'une légère hypertension rappelant peut-être (ce n'est qu'une hypothèse) les actions hypertensives au cours de certaines protéotoxies signalées par Arthus.

d) Même avec de fortes doses (50 centigr. chez un chien de 10 kilogr.), on observe, s'il existe de très grandes différences du tonus, des différences dans l'allure du choc. Chez les hypovagotoniques, bien qu'avec ces fortes doses le choc soit constant, il est progressif et la survie est fréquente. Au contraire, chez les grands vagotoniques, la dépression est brutale, intense, et la mort rapide.

Chez le lapin, ces auteurs obtiennent des résultats identiques.

Chez 8 lapins, nous avons ainsi trouvé des R. O. C. nuls. Chez ces 8 lapins, l'injection de 10 à 20 centigr. ne nous a pas donné de chute de pression supérieure à 1 cm. de Hg.

Mais fait curieux et qui nous a paru particulièrement remarquable, chez 2 lapins la compression des globes oculaires se traduisit par un ralentissement appréciable du rythme cardiaque. Or, chez ces 2 animaux, l'injection intraveineuse de 15 centigr. de peptone fut suivie d'un choc net avec chute de pression d'environ 5 cm., dyspnée, défécation.

Aussi émettons-nous comme hypothèse que c'est à cause de l'hypovagotonie naturelle du lapin que l'on n'observe pas chez lui de réaction de choc à la suite d'une injection première d'une dose moyenne de peptone.

Partant de ces données, ils se sont demandé si dans les intoxications, il n'existait pas un rapport de même ordre entre l'intensité des accidents observés et l'état du tonus neuro-végétatif au moment de l'introduction du poison. Les résultats obtenus avec les toxiques ont été, en tous points, comparables à ceux obtenus en provoquant le choc peptonique. Voici leurs conclusions, rapportées dans une communication à l'Académie des sciences :

Nous avons choisi comme substance toxique un poison cristalloïde violent, le cyanure double de zinc et de potassium, dont la toxicité moyenne est de 5 mmgr. 1.042 par kg., d'après Wehrendpfenning (Dictionnaire de physiologie de Ch. Richet).

Nous avons étudié ici, comme au cours de nos recherches antérieures, l'état du tonus organo-végétatif en pratiquant, sur l'animal anesthésié au chloralose, la compression des globes oculaires.

Dès nos premières expériences, nous avons été frappé par ce fait, que les animaux naturellement vagotoniques (à réflexe oculo-cardiaque très marqué) présentaient au poison une résistance beaucoup moindre que les animaux naturellement hypovagotoniques (à réflexe oculo-cardiaque peu marqué ou inversé).

En effet, chez les animaux vagotoniques, nous avons toujours observé avec des doses bien inférieures à la dose toxique moyenne (3 mmgr. par kg.) un arrêt respiratoire prolongé. Si la vagotonie est très prononcée, cet arrêt peut être définitif et la mort extrêmement rapide. Chez les animaux hypovagotoniques, au contraire, nous avons toujours constaté la survie avec ces doses, l'arrêt respiratoire étant de courte durée.

Le rapport entre l'état de tonus organo-végétatif et les différentes susceptibilités individuelles des organismes normaux au poison a été confirmé en modifiant artificiellement l'état vago-sympathique des animaux en expérience.

Dans une première série, nous avons hyperexcité le parasympathique à l'aide de la pilocarpine (un centigramme). Cette substance a été injectée suivant différents procédés, soit immédiatement avant la cyanure, soit simultanément (les injections, dans ce cas, étaient faites tantôt dans la même veine, tantôt dans les deux saphènes, soit un moment après l'injection de cyanure, alors que l'animal avait repris son rythme respiratoire.

Dans toutes ces expériences, le résultat est constant : mort rapide de l'animal, beaucoup plus rapide que sur les animaux témoins.

Toutefois, cette mort présente plusieurs modalités :

a) Quand les injections sont simultanées ou très rapprochées, la mort arrive rapidement (3 à 4 minutes) précédée par un arrêt respiratoire et d'un affaiblissement graduel de la systole cardiaque, avec ralentissement du rythme, caractéristique d'un cœur asphyxique.

b) Quand l'injection de pilocarpine est faite postérieurement à celle de cyanure, alors que la respiration s'est manifestée à nouveau après l'arrêt habituel, on observe la mort avec arrêt du cœur presque instantané. L'organisme semble sidéré par le toxique dès que le parasympathique est hyperexcité.

Ces résultats ont paru conditionnés bien plus par cette susceptibilité parasympathique que par la dose du toxique injecté. La mort est survenue, en effet, bien des fois sur des animaux pilocarpinés, avec des doses faibles de cyanure (2 mmgr. 5 par kg.) qui, sur un animal normal (pas très vagotonique) permettent toujours la survie.

Nous avons obtenu des résultats du même ordre en remplaçant la pilocarpine par l'éserine.

Dans une autre série d'expériences, nous avons confirmé le fait déjà vu par Preyer : l'augmentation considérable de la résistance de l'organisme à l'intoxication par le cyanure, au moyen de l'atropine. Avec des doses très voisines de la dose toxique moyenne, la survie de l'animal ainsi rendu artificiellement hypovagotonique est très prolongée (30 minutes, alors que l'animal témoin meurt en 10 minutes).

Avec des doses faibles, la survie est la règle, ces mêmes doses amenant la mort chez les animaux naturellement très vagotoniques ou pilocarpinés. Au cours de cette survie, une injection de pilocarpine provoque la mort immédiate de l'animal.

Toutefois, l'injection d'atropine doit être pratiquée quinze minutes environ avant l'injection du poison, ce délai étant nécessaire pour permettre l'établissement d'une hypovagotonie manifeste (réflexe oculo-cardiaque nul). La morphine dont l'action favorable a été signalée par Henn, nous a paru supprimer aussi le réflexe oculo-cardiaque.

Cherchant à expliquer par quel mécanisme le tonus neuro-végétatif modifie la toxicité des différentes substances introduites dans l'organisme, Garrelon et Santenoise ont été amenés à faire l'hypothèse suivante :

Il est permis de penser que les manifestations de l'action d'un toxique du système nerveux doivent être fonction de l'imprégnation cellulaire. Cette imprégnation dépend elle-même de l'activité des échanges.

Or, de plus en plus, les histologistes tendent à rattacher à la structure glandulaire un certain nombre de détails cytologiques de la cellule nerveuse. Marinesco considère même les corps chromatiques de Nissl comme une sorte d'ergatoplasma, dont l'aspect est variable suivant l'état fonctionnel où les cellules se trouvent.

D'autre part, l'activité secrétoire de la cellule glandulaire, c'est-à-dire l'activité des échanges et du travail cellulaire est indiscutablement lié à l'état du système nerveux de la vie végétative. Il suffit de rappeler l'action opposée de l'atropine et de la pilocarpine sur les diverses sécrétions. On sait que l'un de ces éléments diminue l'excitabilité parasympathique, tandis que l'autre l'augmente. On peut rappeler aussi les syndromes cliniques dit vagotoniques, sympathicotoniques et neurotoniques, au cours desquels on relève des modifications des sécrétions nettement en rapport avec l'excitabilité particulière du système nerveux de la vie végétative.

Dès lors, pourquoi ne pas admettre que les cellules nerveuses, véritables cellules glandulaires au point de vue anatomique ont, comme ces dernières, des relations étroites liant l'activité de leurs échanges à celle du système neuro-végétatif.

Aussi, on peut penser qu'à l'hypertonus parasympathique correspond une activité plus grande des échanges de la cellule nerveuse et par conséquent, une absorption plus rapide de la substance toxique. Inversement, à un état hypovagotonique correspondraient des échanges ralentis.

En somme l'expérimentation et l'examen approfondi des faits cliniques nous ont permis de tirer la conclusion suivante :

La résistance de l'organisme à une substance toxique est conditionnée par le tonus du système nerveux organo-végétatif au moment de la pénétration du poison dans le torrent circulatoire et par la rapidité des modifications de ce tonus.

a) Chez des sujets à réflexes oculo-cardiaque très marqué, on observe toujours une susceptibilité très grande aux poisons, d'autant plus forte que le réflexe s'est plus accentué (réceptivité augmentée).

b) Chez des sujets à réflexe oculo-cardiaque faible, nul ou inversé, on observe, au contraire, une résistance considérable de l'organisme à l'intoxication (résistivité augmentée).

c) La gravité des accidents semble plus fonction de l'état du tonus neuro-végétatif que de la dose du toxique injecté.

A la suite de ces travaux, il était naturel de rechercher si l'intoxication partielle des cellules nerveuses par les anesthésiques obéissait aux mêmes lois ; ces constatations pouvant avoir des résultats pratiques importants.

Thuillant, dans sa thèse, étudiant, chez le chien, l'anesthésie par injection intraveineuse de chlora-

lose à dose moyenne (0 gr. 10 par kg. d'animal), aboutit aux conclusions suivantes :

I. Les anesthétiques se comportent comme les autres toxiques du système nerveux et leur action sur l'organisme se trouve aussi conditionnée par l'état antérieur du tonus neuro-végétatif.

II. Les individus normalement vagotoniques paraissent s'imprégner plus rapidement de l'anesthésique, leur sommeil est rapide et profond.

III. Les individus normalement hypovagotoniques paraissent s'imprégner plus lentement de la substance anesthésiante ; le sommeil est tardif, ils dorment mal et la dose de l'anesthésique doit être augmentée.

IV. La susceptibilité individuelle normale peut être modifiée par des moyens pharmaco-dynamiques :

a) La pilocarpine et surtout l'éserine exagérant la vagotonie rendent les sujets plus sensibles à l'action de l'anesthésique, « augmentent leur réceptivité ».

b) L'atropine rendant les sujets hypovagotoniques, diminue leur sensibilité aux anesthésiques, « augmente leur résistivité ».

Presqu'en même temps, Collin, étudiant l'anesthésie par éthérisation rectale et expérimentant sur le chien, aboutit, lui aussi, à des conclusions identiques :

Chez les chiens dont le vague a été excité par injection intra-veineuse ou sous-cutanée d'éserine (1 à 2 milligrammes suivant le poids de l'animal) quelques minutes avant l'injection rectale, l'anes-

thésie peut être obtenue avec des doses d'éther variant de 2 cm³ 5 à 5 cm³ par kg.

Au contraire, chez des chiens dont le vague a été rendu hypoexcitable par injection d'atropine (1 à 3 milligrammes suivant le poids) pratiquée longtemps avant l'injection intra-rectale (1/2 heure si injection intra-veineuse, plus d'une heure si injection sous-cutanée) on ne peut obtenir l'anesthésie avec des doses d'éther de 5 cm³ 5, 8 cm³ 8 et 10 cm³ par kg.

Et Collin conclut :

Comme cela a été démontré pour les toxiques (cyanure double de Zn et de K) et pour les anesthésiques (chloralose et éther par inhalation) nous considérons que l'équilibre du système organo-végétatif conditionne la fixation sur la cellule nerveuse, de l'éther administré par voie rectale :

Vagotonie équivalant à receptivité et hypovagotonie à résistivité vis-à-vis de l'anesthésique.

Dans les expériences que nous venons de rapporter, l'anesthésique est introduit directement dans l'organisme soit par injection intra-veineuse (chloralose) soit par injection intra-rectale (éther). La dose absorbée est donc connue avec exactitude et il est relativement facile d'observer les modifications que l'on doit apporter à cette dose, suivant l'état de l'appareil neuro-végétatif.

Dans le cas d'anesthésie par inhalation, l'expérimentation est plus délicate. En effet, même avec les appareils les plus perfectionnés, il est impossible

de connaître exactement la dose d'anesthésique réellement absorbée par le sujet. En outre, l'anesthésiste qui surveille son malade règle presque automatiquement la dose convenable pour obtenir une anesthésie correcte. Cependant, en s'adressant à des cas extrêmes, malades dont l'état vagotonique ou hypovagotonique est fortement marqué, on peut rendre sensibles des phénomènes identiques à ceux observés après injections intraveineuses ou intrarectales d'anesthésique. Thillant, dans sa thèse, rapporte des observations fort démonstratives de l'école de Ste-Anne.

Le professeur Claude, ayant employé l'anesthésie par l'éther en inhalation comme procédé d'investigation chez divers psychopathes, a été amené à pratiquer cette épreuve chez des sujets extrêmement vagotoniques (maniaques, anxieux, etc...) ou, au contraire, chez des sujets présentant une hypovagotonie considérable (certaines formes de démence précoce, par exemple).

Or, les sujets hypervagotoniques (R. O. C. +) se sont toujours endormis facilement et rapidement avec des doses minimes alors que les hypovagotoniques (R. O. C. peu marqué ou inversé, ont eu des anesthésies difficiles, même avec de fortes doses.

D'autre part, Americo-Valerio, s'occupant des rapports entre le R. O. C. et l'évolution de la chloroformisation, considère qu'un réflexe inverse, avant l'anesthésie est d'un pronostic favorable et qu'au

contraire le R. O. C. positif doit faire écarter le chloroforme.

Nous pouvons donc admettre que les rapports entre l'anesthésie et l'état du tonus neuro-végétatif, sont les mêmes quel que soit l'anesthésique et son mode d'absorption.

Se basant sur ces travaux, Lucchetti, dans sa thèse, explique la syncope A. C. par une action vagotonique de l'adrénaline au moment de son injection, cette action provoquant une augmentation brusque de l'absorption de chloroforme par la cellule nerveuse.

A première vue, l'action vagotonique de l'adrénaline peut paraître paradoxale, cette substance étant considérée comme l'excitant spécifique du sympathique, mais Lucchetti dit :

On sait en effet que l'adrénaline n'est pas un excitant exclusif du sympathique. Elle serait, comme la pilocarpine et l'atropine, une substance amphotrope agissant sur les deux groupes antagonistes, à prédominance sympathique, mais d'abord vagotrope. Danielopolu même admettait que les petites doses n'agiraient que sur le parasympathique.

C'est donc cette action vagotonisante initiale de l'adrénaline qui sensibilise brusquement l'organisme à l'action du poison anesthésique.

Les doses anesthésiques de chloroforme : 50 à 60 mmgr. par 100 cm³ de sang, étant très voisines des doses toxiques : 70 mmgr. par 100 cm³ (Nicloux) on comprend combien on peut facilement passer de l'anesthésie à l'intoxication mortelle.

A l'appui de cette théorie, il montre que l'atropine en paralysant le vague empêche la syncope A. C. à condition que l'injection soit faite au moins 1 heure à l'avance. Nous reproduirons, à titre d'exemple, 3 de ses expériences.

Expérience 4. — Chien de 10 kg.

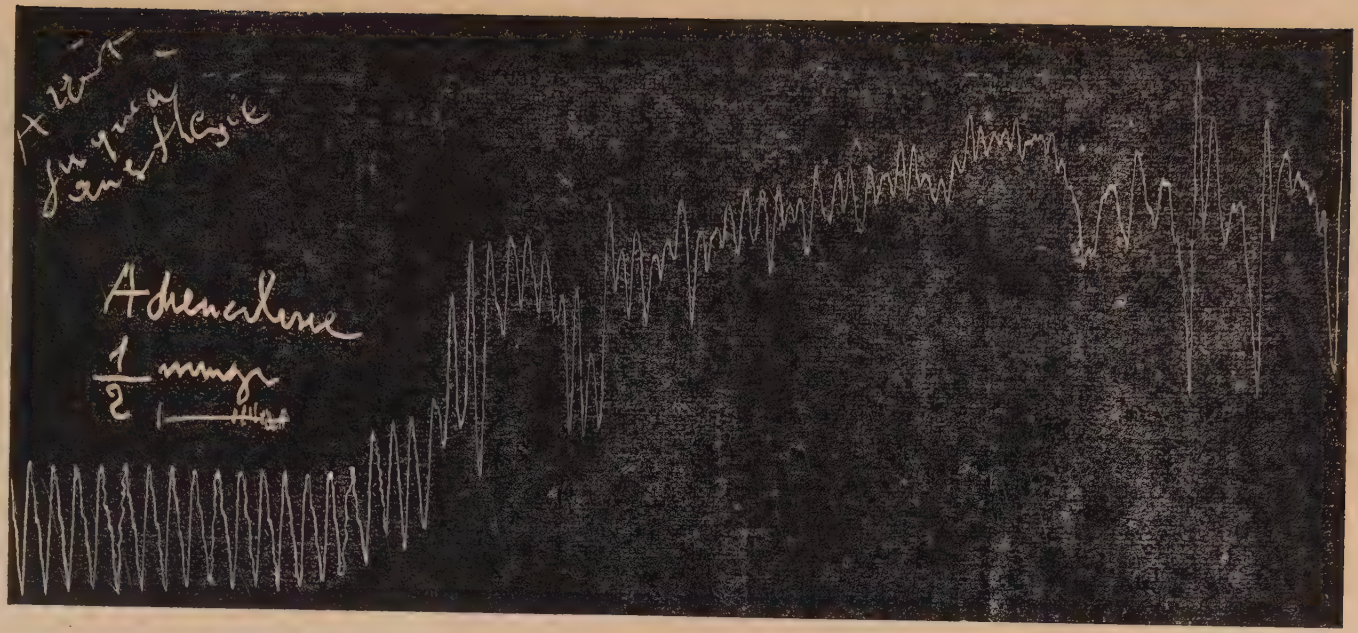
Injection intraveineuse de 1 mmgr. 5 d'atropine, puis anesthésie au chloroforme. 7 minutes après l'atropine, injection intraveineuse de 4 gouttes d'adrénaline (solution au 1/1000e) : syncope A. C.

Expérience 3. — Chien de 10 kg. Reçoit une première injection de 1 mmgr. 5 d'atropine 1 h. 15' avant, puis une deuxième injection de 0 mmgr. 5 d'atropine 15 minutes avant. Chloroformisation puis injection de 4 gouttes, puis de 8 gouttes d'adrénaline, 10 minutes après sans syncope A. C.

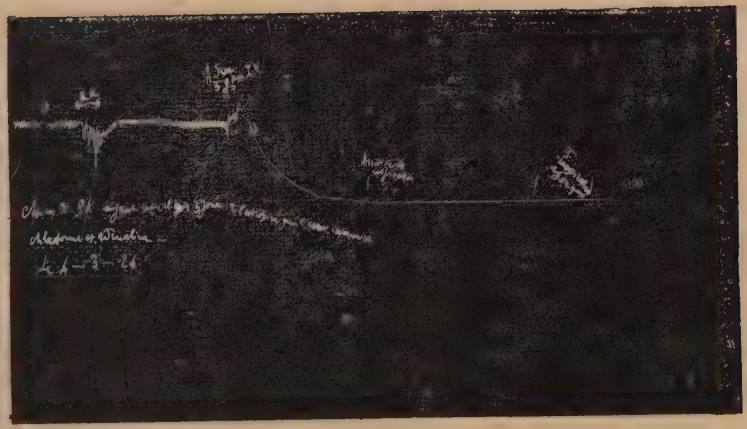
Expérience 42. — Un chien de 9 kg. a d'abord été protégé par atropinisation préalable, 1 h. 25' avant, contre l'injection intraveineuse, sous chloroforme, de 5 gouttes d'adrénaline.

Trois jours après, ce même chien normal a fait une syncope A. C. avec la même dose de 5 gouttes d'adrénaline.

Mais, si, comme nous venons de le voir, la syncope A. C. est due à l'absorption brusque par la cellule nerveuse, d'une dose supplémentaire de chloroforme, qui atteint la dose toxique, on peut se demander pourquoi l'on observe toujours une syncope cardiaque. Le poison pouvant se fixer aussi bien sur les cellules nerveuses des centres respiratoires que sur le myocarde, on devrait obtenir également



Chien de 12 k. 500. Reçoit 2 injections d'atropique 1mgr 5 et 0mgr 5.
1 heures 20 après la 1re injection, et pendant CH. Cl.3 reçoit 10 gouttes d'adréaline. Pas de syncope.
(in thèse Lucchetti)



Chien de 9 k. Protegé il y a 3 jours par atropique.
Syncope A. C. avec même dose d'adréaline (5 gouttes).
(in thèse Lucchetty)

des syncopes respiratoires. Lucchetti explique la localisation cardiaque par les phénomènes vaso-moteurs dus à l'adrénaline :

On sait que si l'adrénaline provoque une vaso-constriction dans la plupart des organes, le cœur est le seul qui, de l'avis de tous les auteurs, échappe à cette action ; bien plus, l'adrénaline provoque une vaso-dilatation des vaisseaux coronaires, ce qui, d'ailleurs, est fort heureux, car, par suite de la vaso-constriction périphérique, le msucle cardiaque fournit un gros effort lors de l'injection d'adrénaline.

Pour les vaisseaux cérébraux, il y aurait vaso-dilatation d'après Bayliss, Hill, Spina. Pour Briedle et Reiner, vaso-constriction, incapable d'ailleurs de se maintenir dès que la pression générale s'élève. En somme vaso-constriction relative.

Pour les vaisseaux pulmonaires, enfin, depuis les expériences de Langlois et Desbouis, on admet qu'il y a vaso-constriction pour toutes les doses d'adrénaline au-dessus de deux centièmes de milligramme par kg. Au-dessous de cette dose, il y aurait ou vaso-constriction relative ou peut-être même vaso-dilatation.

Dans le traité de Sharpey-Shafer sur les « Glandes à sécrétion interne » existe un premier graphique démontrant de façon nette la vaso-constriction pulmonaire chez le chat (animal sensible à la syncope A. C.) pour des doses de deux centièmes de milligramme par kg. Or ce sont là des doses moyennes pour la syncope A. C. soit 4 gouttes d'adrénaline (solution au 1/1000e) pour un sujet de 10 kg.

Plus loin un autre graphique montre l'absence de vaso-constriction pulmonaire avec une dose de 7 à 8 millièmes de milligramme par exemple, dose à laquelle la syncope A. C. ne se voit pas en général.

Ainsi on peut admettre qu'aux doses nécessaires à la production de la syncope A. C., il y a :

1°) Vaso-constriction pulmonaire, ce qui chasse rapidement vers le cœur une grande quantité de sang très riche en chloroforme.

2°) Vaso-dilatation des vaisseaux cardiaques, ce qui fait que le cœur reçoit en plus grande quantité le sang riche en poison anesthésique.

Les derniers faits feraient comprendre pourquoi la syncope suit de si près les phénomènes vaso-moteurs de l'adrénaline et pourquoi la syncope est plutôt cardiaque.

Nous avons vu qu'en injectant de l'éserine à un chien chloroformé, nous provoquions également une syncope, mais dans ce cas, c'est une syncope respiratoire, l'intoxication bulbaire se manifestant plus tôt que l'intoxication cardiaque par suite de l'absence des effets vaso-moteurs propres à l'adrénaline.

Rôle du Système thyroïdien

Si le tonus pneumogastrique augmente la sensibilité du myocarde aux toxiques, nous pouvons nous demander par quel mécanisme. Il ne s'agit pas d'une action périphérique puisque la vagotomie bilatérale basse, ne modifie en rien le phénomène. Il est donc nécessaire d'invoquer un autre processus.

Or, Garrelon et Santenoise étudiant le choc peptonique et les intoxications par le cyanure de Zn et de K admettent l'existence d'un « chaînon intermédiaire, permettant au tonus vagal d'agir sur les « échanges et l'équilibre physico-chimique et par « là, de rendre l'organisme plus au moins résistant « au choc peptonique ».

Cette manière de voir est confirmée par leurs nombreuses expériences.

Si la vagotomie double basse n'empêche pas le choc, celui-ci est nul ou atténué après vagotomie haute.

A. Ainsi que nous l'avons signalé et conformément aux résultats de Kmietowicz et Koskowski, la vagotomie, pratiquée très bas au niveau du cou, ne protège nullement contre le choc.

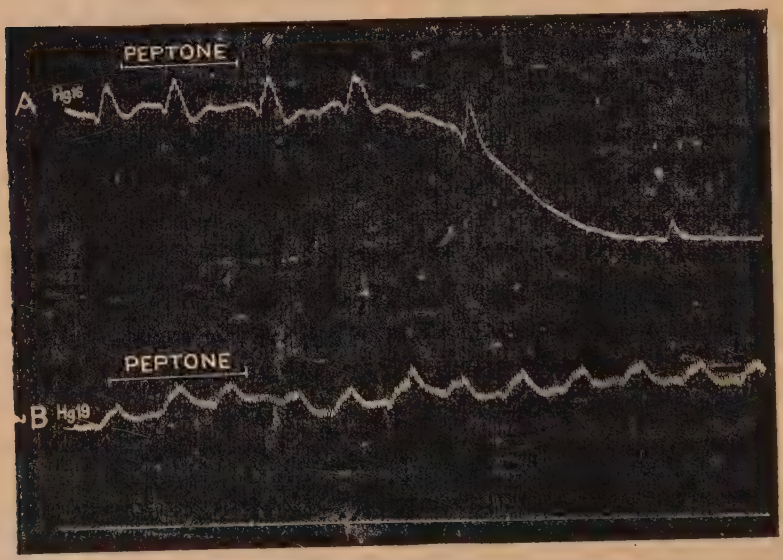
Nous avons ainsi opéré 20 chiens et, après injections de

doses moyennes de peptone, nous avons toujours obtenu un choc très marqué, quel que soit le temps séparant l'injection déchaînante de la vagotomie.

Le choc est encore plus marqué si on a injecté de l'ésérine, soit avant, soit après la vagotomie.

Mais inversement, le choc est nul ou atténué, si on injecte de l'atropine avant ou après la vagotomie et si on attend au moins une heure pour pratiquer l'injection de peptone.

Aussi ne peut-on invoquer comme explication complète du rôle du tonus vagal son action cardio-vasculaire périphérique.



A, chien normal témoin. L'injection de peptone provoque un choc ; B, chien à vagotomie haute depuis une heure et demie. L'injection de peptone ne provoque pas le choc.
(in *Presse Médicale*, 12 mai 1926)

D'ailleurs, l'analyse de l'action protégeante ou sensibilisante des alcaloïdes corrobore cette donnée.

L'injection d'atropine, qui paralyse très rapidement les

terminaisons parasympathiques, n'est vraiment efficace contre une injection ultérieure de peptone que si cette dernière n'est pratiquée (avec des doses moyennes) que très longtemps après (une heure et plus).

Après injection d'ésérine, la peptone est plus efficace lorsqu'elle est injectée quelques minutes seulement après l'alcaloïde. Si on espace les deux injections de plus d'une heure, le choc n'est pas aussi marqué, bien que l'excitabilité vagale soit encore très considérable.

B. Au contraire, si on pratique la vagotomie double très haut, par section des ganglions plexiformes au-dessus de l'émergence des nerfs pharyngiens antérieurs et laryngés supérieurs, et si on attend au moins une heure et demie, on n'obtient aucun choc avec des doses moyennes de peptone.

Sur ce point, nos premiers résultats ayant été controversés, nous avons effectué une nouvelle série d'expériences, avec diverses peptones, des doses, des dilutions et des vitesses d'injection différentes. Naturellement, nous avons constaté qu'il fallait ne pas employer de trop fortes doses, ou, pour des doses faibles, des peptones trop toxiques. Sinon, il est impossible d'étudier et de mesurer avec précision la susceptibilité individuelle au choc. Nous avons ainsi opéré sur 60 chiens, en inscrivant parallèlement au kymographe de Ludwig les variations de la pression carotidienne, consécutives à l'injection sur un témoin chloralosé depuis le même temps, et un animal de poids très rapproché, vagotomisé au niveau des ganglions plexiformes. Nos résultats sont parfaitement homogènes :

a) Avec des doses très fortes ou des peptones hypertoxiques, on obtient un choc sur les deux animaux ;

b) Avec des doses moyennes (2 centigr. de notre peptone de Witte), on n'observe de différence que si on attend une heure et demie au moins ;

c) Si la dose est un peu élevée, on note un choc chez les

deux animaux. Mais la chute de pression est plus marquée et de beaucoup plus longue durée chez le témoin que chez l'animal à vagotomie double très haute ;

d) Si on emploie une dose limite (à chercher par tâtonnement et variable suivant la toxicité de la peptone), alors qu'on a un choc très net chez le témoin, on ne note pas de chute de pression appréciable chez l'animal à vagotomie haute.

Nous avons, par section des seuls nerfs laryngés supérieurs et pharyngiens avec intégrité du vague, obtenu des résultats identiques à ceux de la section de tout le tronc nerveux au niveau du ganglion plexiforme.

A. Chez 4 chiens, nous avons sectionné ces filets à leur origine, laissant parfaitement intact le tronc du vague. Nous nous en sommes assurés en recherchant le réflexe oculo-cardiaque qui était positif. Après avoir attendu une heure et demie à deux heures, nous avons pratiqué une injection de 2 centigr. par kilogr. de notre peptone et nous avons constaté l'absence de toute chute de pression.

B. Même en hyperexcitant le vague avec de l'ésérine et de l'insuline, ces résultats ne sont pas changés lorsque sont coupés antérieurement les filets du pneumogastrique se rendant à l'appareil thyroïdien, malgré l'existence du réflexe oculo-cardiaque très intense.

C. Mais si, peu avant l'injection de peptone, on excite électriquement pendant plusieurs minutes le bout périphérique de ces filets, on constate que l'injection de peptone est efficace et provoque un choc net. Cette constatation nous a d'ailleurs permis de démontrer avec plus de précision l'*action excito-sécrétoire du vague sur l'appareil thyroïdien* :

1° En effet, après section haute des vagues au niveau des ganglions plexiformes, nous avons vu que, si on attend assez longtemps, l'injection de peptone est inefficace. Mais si on faradise le tronc nerveux avant l'injection de peptone, on

observe que celle-ci est suivie d'un choc. On a, bien entendu, éliminé toute action cardiaque par une vagotomie double basse ;

2° Nous avons vu qu'après section et excitation électrique des seuls filets vagaux innervant la thyroïde, on obtient le même résultat ;

3° Fait plus curieux, nous avons noté aussi qu'on peut successivement pratiquer plusieurs injections de peptone efficaces, à condition d'exciter les filets nerveux avant chaque injection ;

4° On observe même, dans ces conditions, un certain parallélisme entre la durée de l'excitation faradique et l'intensité du choc.

5° Rapprochant de ces faits l'action des agents pharmacodynamiques, nous pensons en particulier que, dans le déterminisme du choc, ésérine et atropine agissent en modifiant l'activité sécrétoire des filets du vague se rendant à la thyroïde.

Ceci nous permet de comprendre l'allure paradoxale à première vue de certains faits.

Ainsi on voit pourquoi l'atropine doit être injectée longtemps avant la peptone pour abolir le choc. Il faut, en effet, que non seulement l'action excito-sécrétoire du vague sur la thyroïde soit bloquée, mais aussi (comme après section haute des vagues ou section des filets laryngés et pharyngés) que la modification humorale qui en résulte soit établie. Cette modification ne se manifeste qu'au bout d'une heure et demie ou deux heures, lorsque la thyroïde, ne libérant plus dans le sang de produit sensibilisant, ce produit qui se trouvait dans l'organisme avant l'injection d'atropine (ou la section nerveuse) aura été éliminé, fixé ou détruit en quantité suffisante.

De même on conçoit qu'une injection d'ésérine soit plus efficace lorsqu'elle est faite quelques minutes seulement avant l'injection de peptone que lorsqu'elle est pratiquée une heure

ou deux avant. Il semble que dans le premier cas, l'ésérine provoque une libération en masse du produit thyroïdien sensibilisant, tandis que dans le second cas, l'injection déchaînante est pratiquée alors qu'une partie de cette hormone a eu le temps de disparaître partiellement de l'organisme. L'injection de peptone donne cependant dans ce cas un choc plus net que chez un animal à vague non excité. L'ésérine agit donc probablement en faisant excréter dans un premier temps une hormone existant déjà dans les cellules thyroïdiennes, mais non encore en circulation, et ensuite en hyperexcitant la sécrétion normale de ce produit.

Et ils concluent :

Le rôle joué par le système nerveux dans le déterminisme, dans la production et dans les manifestations du choc peptonique est considérable.

Le pneumogastrique, en particulier, est un facteur important de la susceptibilité individuelle au choc.

Il conditionne celle-ci surtout par l'action excito-sécrétoire qu'il exerce sur l'appareil thyroïdien. Il commande, en effet, la mise en circulation et peut-être la production, par cette glande, d'un produit dont la présence dans le sang augmente la susceptibilité de l'organisme ou choc peptonique.

Il nous a semblé que la section ou la libération, sous l'influence du tonus vagal, d'une substance thyroïdienne se répandant dans l'organisme et sensibilisant la cellule nerveuse, était un phénomène très général, réglant peut-être l'ensemble des échanges intracellulaires. Dans le cas de la syncope A. C. en particulier, il était permis de penser que le pneumogastrique, excité par l'injection, temporairement vagotonisante, d'adrénaline, provoquait la libération d'une hormone thyroïdienne ; que celle-ci, lan-

cée dans la circulation et venant au contact de la cellule nerveuse cardiaque, accroissait l'activité de ses échanges et augmentait ainsi son imprégnation par le chloroforme dissout dans le sang.

Nous nous sommes efforcé de vérifier par l'expérimentation ce que cette hypothèse pouvait avoir de fondé.

Nous avons expérimenté sur le chien. Chaque expérience a porté sur deux animaux, choisis autant que possible, de même race, de même âge et de même poids. Nous avons procédé en deux temps de la façon suivante :

Dans la 1re partie de l'expérience, sous anesthésie au chloroforme, on pratique sur l'un des chiens, une section bilatérale haute des pneumogastriques. On dissèque ceux-ci de bas en haut et toutes les branches thyroïdiennes sont coupées au passage, puis le vague étant libéré jusqu'à la base du crâne, on le sectionne au ras de l'os, au-dessus du ganglion plexiforme.

Sur l'autre chien, devant servir de témoin, on pratique une section bilatérale basse des pneumogastriques à la partie inférieure du cou.

Les animaux sont alors abandonnés pendant trois heures.

Dans la 2e partie de l'expérience, à chaque animal, profondément endormi au chloroforme, on fait dans la veine saphène, une injection d'adréna-

line (1/2 goutte par kg.). La pression artérielle est prise à la carotide avec un manomètre de Ludwig et inscrite sur un cylindre enregistreur.

Dans toutes les expériences, le 1er chien, à vagotomie haute, n'a pas présenté de syncope et a survécu ; le 2e, au contraire, à vagotomie basse, a toujours présenté une syncope cardiaque mortelle.

Nous avons toujours constaté la persistance de la respiration pendant un temps assez court après l'arrêt de cœur.

Enfin, dans la plupart des cas, le tracé graphique de cette syncope était identique à ceux des syncopes A. C. obtenues chez des animaux à pneumogastriques intacts.

Il semble donc bien que la glande thyroïde joue un rôle capital dans la genèse de la syncope A. C., rôle identique à celui que Garrelon et Santenoise lui attribuaient déjà dans la sensibilisation de l'organisme au choc peptonique.

Il est cependant nécessaire de remarquer que nous n'avons obtenu ces résultats nets et constants que sous deux conditions :

1°) Laisser un long intervalle (3 h.) entre les deux temps de l'expérience.

2°) Employer des doses d'adrénaline moyennes.

Si on pratique l'injection d'adrénaline aussitôt après la section haute, la syncope A. C. peut être un peu plus tardive, un peu moin brutale que chez l'animal témoin mais elle se produit néanmoins.

De même, si, après avoir attendu le temps suffisant (3 h.), on fait une injection d'adrénaline à dose massive, la syncope se produit encore.

Il est difficile, actuellement, d'expliquer ces faits d'une façon parfaitement satisfaisante. Cependant, on connaît la fréquence des glandes thyroïdes accessoires. Dans certains cas, il peut exister dans l'organisme une portion de tissu thyroïdien ayant échappé à l'énervation.

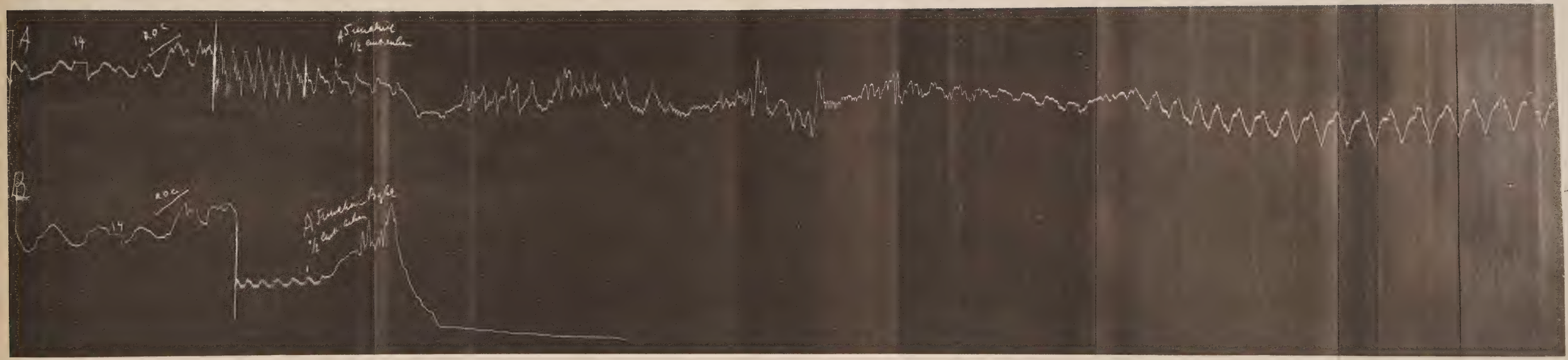
Il est possible également que d'autres glandes à sécrétion interne sécrètent, sous l'influence de l'adrénaline, une petite quantité de substance analogue à celle produite par le thyroïde.

Quand on pratique l'injection d'adrénaline aussitôt après la section haute, l'hormone provenant de la sécrétion normale du thyroïde est encore dans l'organisme en proportion habituelle et une sécrétion même minime d'une glande accessoire peut augmenter suffisamment cette proportion pour provoquer des accidents.

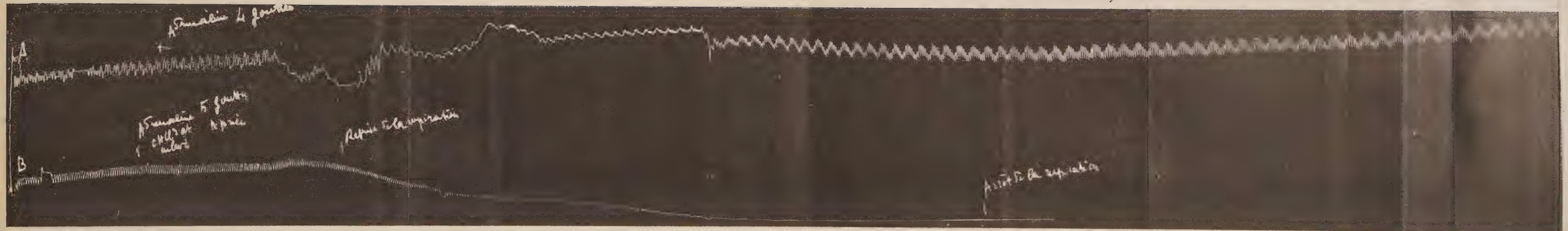
Quand on laisse, entre les deux temps de l'expérience, un intervalle suffisant, presque toute l'hormone thyroïdienne normale a eu le temps de s'éliminer ou de se détruire. La sécrétion d'une glande accessoire provoquée par une excitation modérée est trop faible pour provoquer des accidents. Mais sous l'influence d'une dose massive d'adrénaline, cette sécrétion, intensement excitée, peut cependant devenir suffisante pour déclancher la syncope A. C.

Quoi qu'il en soit de cette hypothèse, si le rôle de l'appareil thyroïdien normal ne peut expliquer complètement tous les cas observés de syncope A.C., il n'en est pas moins vrai qu'il joue un rôle capital dans leur pathogénie.

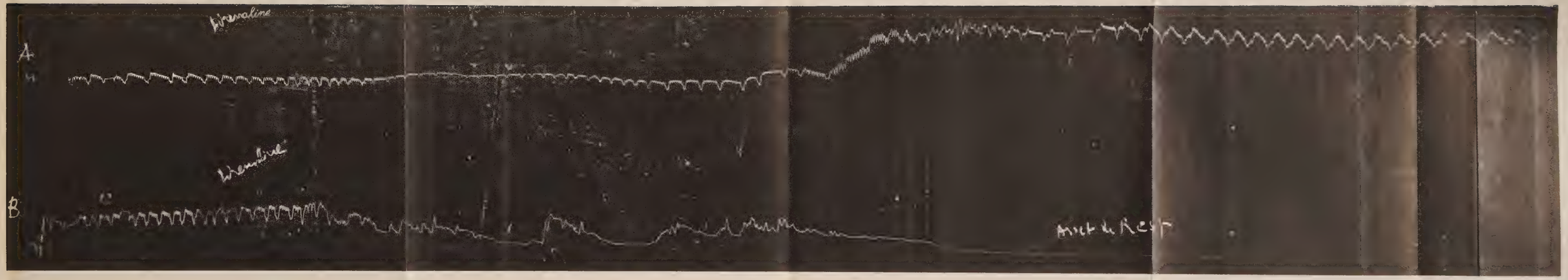
Citons celles de nos expériences qui nous ont semblé le plus démonstratives :



Expérience 1



Expérience 2



Expérience 3

Exp. 4. — Chien A, 10 kg. Chien B, 10 kg. Sous première anesthésie au chloroforme :

Chien A, section bilatérale basse des pneumogastriques.

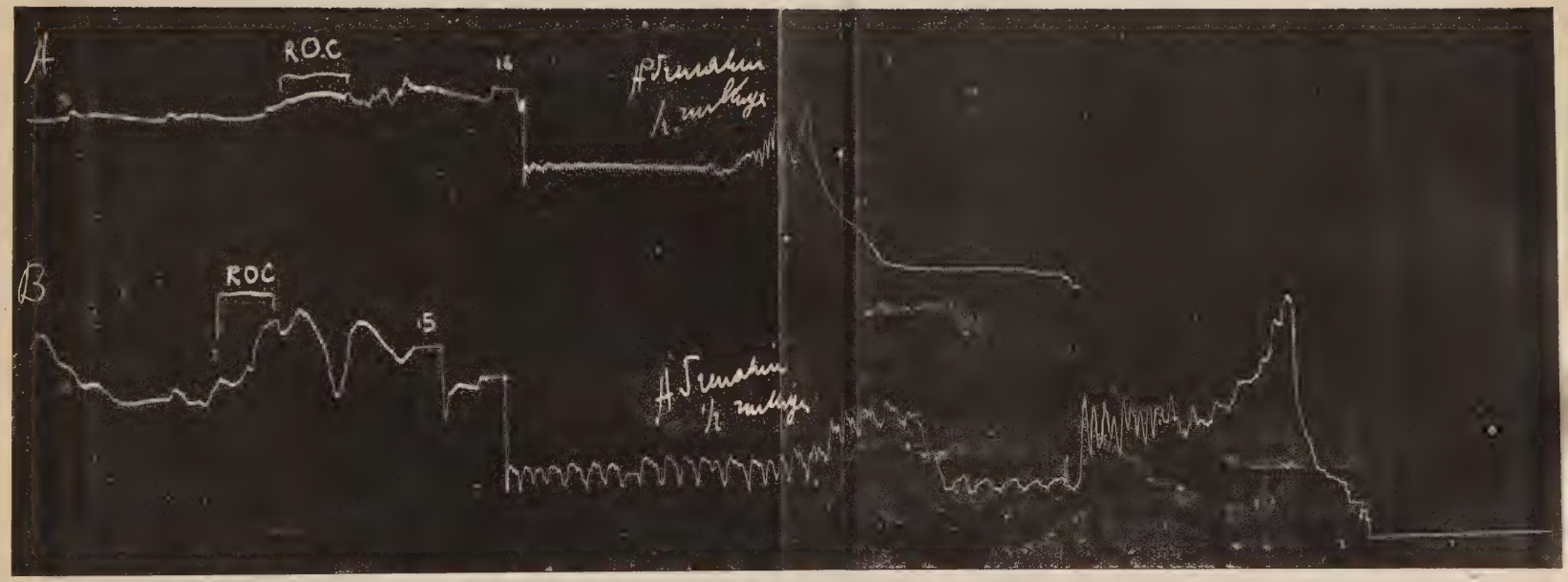
Chien B, section bilatérale haute des pneumogastriques, mais on n'est pas certain qu'il ne persiste pas quelques filets nerveux intacts.

Intervalle de 2 h. ½ après lequel :

Chien A, endormi au chloroforme jusqu'à disparition complète du réflexe cornéen. Injection dans la saphène de ½ cm³ de la solution d'adrénaline au 1/1000e. Peu après l'injection, élévation de la pression artérielle et en même temps, ralentissement du rythme. Quelques systoles puissantes et arrêt du cœur. Syncope A. C. Tracé typique.

Chien B, endormi au chloroforme jusqu'à disparition complète du réflexe cornéen. Injection dans la saphène de ½ cm³ de la solution d'adrénaline au 1/1000e. Peu après l'injection la pression artérielle monte puis revient bientôt à son niveau primitif. Arpès un court intervalle, nouvelle élévation de la pression, cette fois baucoup plus marquée. Contractions cardiaques ralenties et très puissantes, puis rapides et faibles, tandis que la pression monte encore et de plus en plus rapidement, comme si le cœur fatigué ne pouvait plus lutter. Et brusquement, arrêt du cœur.

La syncope A. C. s'est produite dans les 2 cas, mais nettement retardée sur le chien B. (section haute).



Expérience 4

Cas particuliers

Il nous semble avoir donné de la syncope A. C. une explication en harmonie avec les faits. Mais, à côté des formes typiques envisagées jusqu'ici, il existe des cas un peu particuliers. Il est temps de nous demander si la pathogénie que nous avons exposée est également valable pour eux.

I. Syncope A. C. retardée par injection sous-muqueuse nasale d'adrénaline, chez le chien.

Lucchetti, dans sa thèse, décrit une forme spéciale de syncope A.C. dont il a observé cinq cas, chez le chien.

Nous citons l'observation de son expérience 21 :

Chien de 8 kg. Anesthésie au chloroforme. On injecte 1 mmgr. 5 d'adrénaline (solution au 1/1000e pure) dans la muqueuse nasale, mais il s'en perd une certaine quantité.

La pression s'élève de 2 cm. de Hg., puis il y a une phase d'accélération marquée une minute après l'injection. On a remis le masque à chloroforme sans ajouter d'anesthésique ; trois minutes après l'injection, les battements cardiaques sont réguliers, moins rapide, mais plus amples, la pression restant

normale. Par contre, la respiration faiblit. On enlève alors le masque à chloroforme.

Pendant 3 minutes encore, le cœur continue à battre et la respiration persiste très irrégulière et superficielle, ces deux phénomènes s'atténuant de façon progressive pour s'arrêter à la fin de la troisième minute.

Quarante secondes avant l'arrêt du cœur, on constate à la palpation des fibrillations probablement partielles, non enregistrées sur le graphique.

De cette syncope particulière, il donne l'explication suivante :

Il s'agit d'une syncope bulbaire, analogue à celle que l'on obtient par injection d'éserine pendant la chloroformisation. Pour une raison ignorée, la syncope cardiaque brutale n'a pu se produire, mais la sensibilisation du chloroforme se manifeste sur les centres du bulbe.

Les tracés rappellent ceux de la syncope respiratoire par l'éserine. l'arrêt respiratoire se manifeste d'abord, l'intoxication cardiaque vient ensuite, lente et se traduit par une diminution progressive de l'amplitude des battements, caractéristique d'un empoisonnement du cœur et différente des modifications du rythme observées dans l'asphyxie simple.

Remarquons que dans l'expérience citée, les troubles de la tension artérielle consécutifs à l'injection d'adrénaline sont presque nuls. Nous avons vu que la localisation sur le cœur des accidents toxiques s'explique par les phénomènes vaso-moteurs. Peut-être devons-nous voir dans l'absence de ces phénomènes la cause de la localisation bulbaire de l'intoxication.

II. Accidents cardiaques non mortels par association adrénaline-chloroforme.

Lucchetti, expérimentant avec des doses faibles d'adrénaline, injectées en plusieurs fois, a pu provoquer de simples réactions cardiaques, n'entraînant pas la mort. La première injection, à dose inactive, provoque une vaso-constriction locale et ralentit la pénétration dans l'organisme des injections suivantes, par un processus analogue à celui des injections sous-cutanées. Il peut donc augmenter très progressivement la quantité d'adrénaline diffusée dans l'organisme. En se maintenant ainsi autour d'une dose limite, il obtient tantôt des phénomènes cardiaques à peine sensibles, tantôt des accidents constituant pour ainsi dire une syncope A.C. atténuée.

Expérience 55 (Lucchetti). Chien de 11 kg.

Chloroforme. On fait deux injections successives de 10 gouttes dans 10 cm³ de sérum chaque fois. Il se perd un peu de liquide les deux fois. Il se manifeste un peu d'hypertension qui dure 2 à 3 minutes, puis s'atténue progressivement sans aucun inconvénient pour l'animal.

Expérience 56 (Lucchetti). Chien de 12 kg.

Anesthésié au chloroforme. Injection successive de deux fois 10 gouttes d'adrénaline dans 10 cm³ de sérum. A la fin de la deuxième injection, il y a une élévation notable de la pression qui passe de 12 cm. de mercure à 20 cm. Puis, au lieu de se maintenir à ce niveau ou de décroître d'une façon progressive, il y a une chute de pression de 8 cm. de mercure

en 15 secondes, qui fait craindre la chute à o, mais l'animal résiste et il n'y a pas de syncope A. C.

La pathogénie que nous avons donné de la syncope A.C. explique parfaitement ces phénomènes. L'imprégnation de la cellule nerveuse par le toxique dépend, en effet, de plusieurs facteurs : d'une part, la proportion de chloroforme dissoute dans le sang, d'autre part la capacité d'absorption de la cellule réglée par les systèmes parasympathique et thyroïdien. De plus, l'injection d'adrénaline dans la circulation, augmentant l'absorption cellulaire, augmente de ce fait la dose de chloroforme fixée sur la cellule nerveuse.

Une injection d'adrénaline à dose moyenne libère brutalement une quantité importante d'hormone thyroïdienne. Celle-ci accroît brusquement la capacité d'absorption de la cellule et, par suite, la dose de chloroforme fixée sur elle.

Mais une injection d'adrénaline à petite dose n'excitera que faiblement la sécrétion thyroïdienne. La quantité d'hormone libérée sera modeste et son action sur la cellule nerveuse modérée. La dose de chloroforme fixée de ce fait restera peu importante.

On conçoit que certaines combinaisons de ces trois facteurs (taux de chloroforme dans le sang, taux du chloroforme fixé sur la cellule nerveuse, augmentation de l'absorption cellulaire par l'adrénaline) puissent aboutir à la fixation d'une dose exactement intermédiaire entre la dose anesthésique

et la dose toxique. Dès lors, suivant que l'équilibre tendra à se rompre d'un côté ou de l'autre, on observera soit des accidents cardiaques légers, soit des accidents exactement comparables à la syncope A.C.

On voit immédiatement que cette sorte d'équilibre peut être réalisée dans deux conditions différentes :

1°) Anesthésie complète et avancée.

Chloroforme dans le sang à une dose anesthésique moyenne ou élevée.

Chloroforme fixé sur la cellule à une dose anesthésique moyenne.

Injection d'adrénaline à dose minime provoquant sur la cellule nerveuse la fixation d'une dose d'anesthésique nouvelle, mais faible, l'amenant exactement à la dose intermédiaire sans la dépasser.

2°) Anesthésie légère ou incomplète.

Chloroforme dans le sang à dose anesthésique faible ou même inférieure à la dose anesthésique.

Chloroforme fixé sur la cellule nerveuse à dose anesthésique légère ou à dose plus faible, en tous cas inférieure de beaucoup à la dose toxique.

Injection d'adrénaline à dose moyenne, provoquant sur la cellule nerveuse la fixation d'une nouvelle quantité importante de chloroforme, l'amenant exactement à la dose limite sans la dépasse

Cette sorte d'équilibre entre les doses anesthésiques et toxiques est évidemment une question de

précision, et l'on conçoit facilement qu'elle n'ait été, jusqu'à présent, réalisée que par hasard.

Cette explication des accidents cardiaques non mortels provoqués par l'association adrénaline-chloroforme montre en même temps pourquoi les doses d'adrénaline injectées doivent être comprises entre certaines limites.

III. Syncope A. C. par injection intracardiaque d'adrénaline.

Nous avons déjà signalé l'aspect clinique particulier, de ces accidents, l'injection étant faite chez un sujet en état de syncope chloroformique secondaire. Mais avant d'envisager le mécanisme de la syncope A. C. dans ce cas, une distinction s'impose.

Nous avons dit que l'adrénaline excitant le pneumogastrique, provoque la sécrétion d'une hormone thyroïdienne. Celle-ci, passant dans la circulation, vient sensibiliser la cellule nerveuse du système cardiaque autonome. Or, on comprendrait mal comment l'hormone thyroïdienne pourrait diffuser dans l'organisme et venir au contact des cellules cardiaques, chez un sujet dont le cœur est arrêté et la circulation nulle. Aussi ne pensons-nous pas du tout que le seul fait d'injecter dans un cœur arrêté par l'intoxication chloroformique, une certaine quantité d'adrénaline, permette d'attribuer la per-

sistance des accidents à l'association adrénaline-chloroforme.

Dans certaines observations, d'ailleurs fort rares, de syncopes chloroformiques secondaires, la respiration artificielle n'a pas été du tout pratiquée. L'injection d'adrénaline intra-cardiaque n'a produit aucun effet. Le cœur n'a même pas ébauché une reprise. Dans ce cas, à notre avis, la persistance de l'arrêt du cœur ne peut être attribuée à l'association nocive. Il s'agit d'une syncope chloroformique secondaire banale. L'injection d'adrénaline a échoué, comme aurait échoué tout autre moyen, tel que le massage du cœur par exemple. Tous les chirurgiens connaissent la gravité de ces syncopes.

Mais, le plus souvent, la respiration artificielle a été pratiquée dès la constatation des accidents et poursuivie après l'injection. Ces manœuvres, comme nous le verrons plus loin, entretiennent la circulation et permettent ainsi à l'hormone thyroïdienne secrétée sous l'influence de l'adrénaline, de venir au contact du cœur. La cellule cardiaque, déjà imprégnée d'une dose toxique de chloroforme en fixe encore une dose nouvelle et les manœuvres destinées à ranimer le cœur ne font que l'intoxiquer davantage.

Dans ces cas, la syncope A. C. fait suite, sans interruption, à la syncope chloroformique. Toute deux se confondent puisque, sur le myocarde, déjà intoxiqué, l'injection d'adrénaline ne constitue qu'une cause supplémentaire d'intoxication.

Cependant, à la lecture de certaines observations, il semblerait que l'on puisse parfois obtenir des ranimations passagères du cœur, comme dans les deux observations suivantes que nous rapportons à titre d'exemple :

OBS. (TASSO ASTERIADES)

(*Presse Médicale, 13 mai 1925*)

Femme 28 ans. Anesthésie générale au chloroforme. La malade se réveille après l'opération, lorsqu'il faut pousser l'anesthésie plus loin pour parachever l'opération.

Quelques secondes après, la respiration s'arrête, la face est pâle, les pupilles énormes, le cœur est arrêté.

On fait la respiration artificielle et le massage trans-diaphragmatique du cœur sans résultat, 10 minutes sont déjà écoulées. On injecte 1/4 de milligramme d'adrénaline intracardiaque, 50 secondes après, l'aiguille oscille faiblement et irrégulièrement, les mouvements se précipitent davantage puis s'arrêtent au bout de 3 minutes.

Deuxième injection d'adrénaline. Les battements reprennent plus fort pendant 5 minutes, puis s'arrêtent. Troisième injection. Le cœur reprend faiblement pendant 5 minutes, puis s'arrête définitivement. On a toujours continué la respiration artificielle.

OBS. TASSO ASTERIADES

(*Presse médicale, 13 mai 1925*)

Garçon de 5 ans. Anesthésie générale au chloroforme. L'opération terminée, on s'aperçoit que l'enfant ne respire plus. On fait la respiration artificielle et les tractions rythmées de la langue. Au bout de 5 minutes, pas de résultat. On injecte alors un quart de milligramme d'adrénaline intra-

cardiaque 8 minutes après ; l'aiguille ne bouge pas ; 1 minute après, elle oscille faiblement pendant 2 minutes, puis s'arrête. Nouvelle injection. 30 secondes après, l'aiguille oscille puis s'arrête définitivement. Mort.

Dans ce cas, faut-il admettre que le système nerveux autonome du cœur, faiblement intoxiqué, a pu être ranimé par l'adrénaline et qu'une dose nouvelle d'anesthésique se fixant sur la cellule nerveuse provoque un nouvel arrêt? Nous ne le pensons pas. Nos expériences sur le chien, rapportées plus loin, nous incitent à croire que les ranimations passagères du cœur, signalées dans plusieurs observations, sont de simples phénomènes auriculaires et ne traduisent pas une reprise des contractions ventriculaires.

Pourtant, en présence d'un cas où la teneur du sang en chloroforme est faible, il n'est pas interdit de penser que certaines manœuvres (massages du cœur, respiration artificielle) pratiquées avant l'injection d'adrénaline, pourraient faire baisser rapidement la proportion de chloroforme dans le sang, dans une mesure suffisante pour que même après injection d'adrénaline, la quantité d'anesthésique fixé sur la cellule nerveuse ne puisse atteindre la dose toxique. Dans ce cas, si les modifications sanguines avaient été suffisamment rapides pour que le système nerveux autonome du cœur conserve néanmoins sa vitalité, on serait en droit d'espérer une reprise définitive des battements par injection intra-cardiaque d'adrénaline.

Malheureusement, ces cas sont rares car la cellule nerveuse est particulièrement fragile. Nous pouvons, cependant, citer un cas de Crile :

OBS. (D. CRILE)

(*Surgery gynecology Obst.*, 1922, n° 6, décembre)

Un jeune soldat ennemi était opéré pour gangrène du lobe inférieur du poumon. Anesthésie au chloroforme. Pendant la résection costale, le cœur devint de plus en plus irrégulier, puis s'arrêta. L'hémithorax gauche était ouvert, je pratiquai le massage du cœur et je continuai jusqu'à ce que les contractions normales réapparaissent. Les systoles étaient faibles, puis cessaient rapidement dès qu'on cessait un instant le massage. Je stimulai le myocarde avec la pointe du scalpel : chaque piqûre était suivie de quelques contractions, puis bientôt, le cœur ne répondit plus du tout. La respiration avait cessé. On s'était mis à faire la respiration artificielle : Mon poing fermait l'ouverture pratiquée dans le thorax. Je continuai le massage. Tout cela pendant 15 minutes environ après la syncope. Je fis respirer de l'oxygène sans succès. Je demandai alors une seringue de 20 centimètres cubes et j'injectai 10 centimètres cubes de la solution d'adrénaline au 1/1000e directement dans la cavité ventriculaire gauche. Après une légère compression, le cœur se remit à battre avec vigueur. On reprit la respiration artificielle, on la continua pendant 20 minutes encore, mais le sujet ne fit aucun mouvement respiratoire spontané. Je fis la trachéotomie, je plaçai un tube dans la bronche droite, après lequel on attacha un ballon d'oxygène pour insuffler le poumon droit. Grâce aux échanges respiratoires enfin rétablis, le blessé prit un teint frais et rose qu'il était loin d'avoir avant l'opération.

20 minutes après l'injection intracardiaque d'adrénaline, le cœur recommença à faiblir. Je fis une nouvelle injection in-

tra-ventriculaire de 10 cm³. Les systoles reprirent régulièrement. Mais, malgré tout, depuis 40 minutes, le sujet n'avait fait aucun effort pour respirer. C'est après 45 minutes qu'on note quelques inspirations à de longs intervalles. La respiration devient de plus en plus profonde : elle était normale 50 minutes après la défaillance cardiaque, c'est-à-dire au début de la syncope. J'enlevai le cateter de la bronche, mais je fis continuer l'oxygène ; la respiration et les battements cardiaques persistèrent pendant 25 minutes. Quand l'oxygène fut épuisé, le blessé se cyanosa et le cœur reprit à faiblir. A ce moment un prisonnier de guerre, sur notre demande, voulut bien s'offrir pour la transfusion. On fit passer 600 cm³ de sang dans la veine médiane basilique droite, mais une minute après, à peine, le cœur se dilata, se mit en fibrillation et s'arrêta définitivement.

En résumé : syncope cardiaque et arrêt respiratoire dus au chloroforme et au shock. Massage direct, excitation directe, respiration artificielle ne donnent pas de résultat.

L'injection intracardiaque d'adrénaline ranime le cœur 15 minutes après le début de la syncope. 25 minutes après, encore une nouvelle injection fait renaître les battements de nouveau arrêtés. La respiration spontanée reprend 50 minutes après la syncope. La mort a lieu une heure quinze après celle-ci, lorsqu'on cesse l'oxygène.

S'appuyant sur des cas de ce genre, Toupet nie la syncope A. C. chez l'homme et conseille l'injection intra-cardiaque dans tous les cas de syncope anesthésique. Nous ne partageons pas son opinion. En effet, si dans quelques cas exceptionnels, un concours de circonstances particulièrement heureux a permis d'éviter la syncope A. C., il n'en est pas moins vrai que ces accidents sont la règle et

qu'en injectant de l'adrénaline dans un cœur profondément touché par le chloroforme, on a toute chance de provoquer une intoxication définitive.

Objections

Les premiers travaux sur la syncope A. C. n'ont pas été sans soulever de nombreuses objections. Maintenant que nous avons étudié le mécanisme de cette syncope, il nous reste à examiner si ces critiques sont fondées.

I. On a attribué les accidents consécutifs aux injections sous-muqueuses nasales à un simple reflexe.

Or, Lucchetti a montré que les badigeonnages de la muqueuse nasale par la solution pure d'adrénaline au 1/1000e ne provoque aucun accident.

Expérience 52 (Lucchetti)

Chien de 17 kg.

Chloroformisation poussée très loin. Au bout de 10 minutes de sommeil profond, on fait un badigeonnage presque simultané des deux fosses nasales avec deux porte-cotons, imbibés de solution d'adrénaline au 1/1000e pure (1 cm³ environ). On laisse ensuite les deux porte-cotons à demeure. L'animal présente une agitation assez marquée bien que son réflexe cornéen soit absent et qu'il ne réagisse nullement au pincement.

Il y a seulement un léger ralentissement des battements cardiaques avec augmentation de l'amplitude. On cesse le

chloroforme et au bout de quelques minutes, l'animal se réveille normalement.

Il montre, de même, que l'injection sous-muqueuse nasale sur le chien éveillé est sans effet nocif alors que sur le chien chloroformisé, les mêmes doses déclanchent la syncope.

Enfin, rappelons que la syncope A. C. se produit encore chez des animaux après vagotomie double, ou après section totale de tous les filets cardiaques du sympathique ou après cocaïnisation du bulbe. Dans ces conditions, on voit mal quelles voies pourrait emprunter le reflexe inhibiteur.

H. Toupet, rappelant une de ses observations, où, par injection intracardiaque, il a pu obtenir une reprise des mouvements du cœur de quelques minutes, en conclut que la ranimation est possible même dans les syncopes secondaires du chloroforme.

Voici l'observation en question :

OBS. (Dr TOUPET)

(*Journal médical français*, juin 1925)

Tentative de suicide par section de la trachée. Grosse hémorragie, pouls incomptable, la blessée ayant absorbé un flacon entier de digitaline. A la première bouffée de chloroforme, syncope, respiration artificielle ; au bout de 2 ou 3 minutes, injection de un milligramme d'adrénaline dans le ventricule droit ; reprise des mouvements du cœur, puis des

mouvements respiratoires. Nouvelle syncope : nouvelle injection de 1 milligramme d'adrénaline sans effet.

Nous voyons qu'il ne s'agit pas de syncope secondaire, mais de syncope primitive, réflexe, survenant « à la première bouffée de chloroforme ». Il ne peut être question dans ce cas d'association adrénaline-chloroforme.

D'ailleurs, au sujet des ranimations passagères du cœur, une remarque nous semble nécessaire :

Au cours de nos expériences, sur des chiens en état de syncope chloroformique secondaire ou de syncope A.C., nous avons fait des injections intracardiaques d'adrénaline. A la suite de ces injections, nous avons plusieurs fois noté que l'aiguille cardiaque, laissée en place, présentait des mouvements rythmiques faibles, mais nets, pendant 1 ou 2 minutes. Nous aurions été tenté d'attribuer ces mouvements à une reprise de contractions cardiaques, mais le manomètre de Ludwig, appliqué à une carotide, restait parfaitement immobile et inscrivait sur le tambour enregistreur une droite horizontale à la pression o.

Pour nous rendre compte de ce qui se passait, nous avons opéré de la façon suivante :

Sur un chien, endormi au chloroforme, nous provoquons une syncope A.C. par injection d'adrénaline dans la saphène. L'anesthésie est arrêtée aussitôt, puis, dès que la syncope est constatée, nous ouvrons rapidement le thorax par section médiane du sternum et nous mettons le cœur à nu.

Dans ce cas, nous avons constaté que les ventricules, distendus, étaient arrêtés en diastole et présentaient des mouvements de fibrillation. Mais oreillettes et auricules continuaient à battre faiblement, suivant un rythme normal.

Sous le contrôle direct de la vue, nous avons injecté, dans les ventricules, une petite quantité d'adrénaline (1 cm.^{3} de la solution au 1/1000^e). Presque aussitôt, nous avons constaté un renforcement considérable des battements auriculaires. Ces battements ébranlaient le cœur tout entier ; ils étaient parfois assez violents pour mobiliser une aiguille plantée dans le cœur à travers la paroi thoracique et lui imprimer des mouvements rythmiques très nets. Cependant, au niveau des ventricules, nous n'avons jamais noté la moindre ébauche de contraction. La seule modification constatée a été une augmentation des mouvements de reptation visibles à leur surface. Il s'agissait, comme on le voit, dans ces cas, d'un véritable blocage auriculo-ventriculaire.

Nous avons pu, plusieurs fois sur le même animal, obtenir, par injection d'adrénaline dans la cavité d'un ventricule, un renforcement des battements auriculaires, sans jamais provoquer une contraction ventriculaire. Ce phénomène durait 2 ou 3 minutes, puis les battements s'atténuaient de nouveau. Néanmoins, lorsque l'animal était abandonné à lui-même, les battements auriculaires persistaient parfois très longtemps (10-15 minutes) avant de s'arrêter à leur tour.

Nous pensons que ce phénomène doit se produire également chez l'homme. L'ébranlement de l'aiguille intracardiaque par des battements auriculaires renforcés par l'adrénaline est susceptible de faire croire à une faible reprise des battements cardiaques, alors que, seules, les oreillettes sont en cause. L'erreur est difficile à éviter, dans ces cas, et il est permis de se demander si ces faibles reprises temporaires du cœur, notées dans certaines observations, correspondent bien toutes à une réapparition des battements ventriculaires.

III. Nous avons recherché dans les nombreuses observations publiées de syncopes anesthésiques, si nous trouvions des cas de ranimation *définitive* du cœur, par injection intracardiaque d'adrénaline, au cours d'une syncope chloroformique *secondaire* authentique. Ces observations sont tout à fait exceptionnelles. Nous n'avons guère trouvé que les 4 cas suivants :

OBS. I (ROBINEAU)

(*Soc. de Chir.*, séance du 16 mars 1927)

Femme de 36 ans ; opération pour fibromes utérins, avec métrorragies.

Anesthésie au chloroforme (appareil Ricard) après injection hypodermique de 1 centigramme de morphine, une heure auparavant.

Au moment où j'incise la paroi, syncope. Plusieurs fois déjà, en cas de syncope, le ventre étant ouvert, j'ai massé le

cœur à travers le diaphragme, et cela m'a toujours réussi ; mais ici la paroi n'est pas incisée.

Respiration artificielle et tractions de la langue ; au bout d'une minute environ, aucun résultat ; le facies de l'opérée pâlit.

J'enfonce jusqu'à l'embase, dans le 4e espace intercostal gauche, une aiguille de 5 cm. de longueur, qui reste immobile, et j'injecte 1 milligramme d'adrénaline. Continuation de la respiration artificielle.

Au bout d'une minute et demie environ, la respiration reparaît et, peu à peu, se rétablit normalement. L'opération est reprise et se passe sans nouvel incident.

Suites normales.

OBS. II (CRILE)

(*Surgery Gyn. Obst.*, 1922, n° 6, déc.)

Soldat de 35 ans. Anesthésie au chloroforme. Ablation d'un corps étranger du col de l'humérus. Le sujet ne présente aucune lésion cardiaque, ni pulmonaire, ni rénale.

On administre le chloroforme dans la salle d'anesthésie. Quand on amena le sujet dans la salle d'opération, je remarquai qu'il était pâle, puis qu'il ne respirait plus. Je le fis placer immédiatement la tête basse. On pratiqua la respiration artificielle. J'avais demandé une aiguille et une seringue, on me les fit attendre 5 minutes. Je pratiquai l'injection directement dans le cœur en piquant dans le 4e espace intercostal gauche, en rasant le sternum. J'employai une aiguille à ponction lombaire. J'injectai 10 cm³ de la solution d'adrénaline au 1/1000e. Le résultat fut immédiat. Les battements du cœur, puis la respiration reprirent aussitôt. L'anesthésie avait été assez profonde pour qu'on pût terminer l'opération sans donner de chloroforme.

OBS. III (CHEVEREAU)

Obs. rapportée par M. Edouard Michon à la Soc. de Chir., séance du 6 avril 1927)

Le 27 février 1927, à 1 heure, entre une malade pour un avortement de deux mois, avec symptômes d'hémorragie grave, qui nécessite un curettage d'urgence.

L'anesthésie au chloroforme est nécessaire. Le début de cette anesthésie est absolument normal. Ce n'est qu'au bout de 10 minutes environ que se montrent les accidents, pâleur très grande (la malade était déjà pâle avant la chloroformisation) et arrêt des battements cardiaques et de la respiration

On commence immédiatement la respiration artificielle et on fait une injection intracardiaque de 1 cm^3 d'adrénaline, au niveau du 4e espace intercostal gauche, cela environ cinq minutes après le début de la syncope ; à ce moment, le cœur ne bat pas.

On continue la respiration artificielle et les tractions rythmées de la langue. Cinq minutes environ après la piqûre, au cours des manœuvres respiratoires qui n'ont pas été interrompues, on reconnaît que les mouvements du cœur ont repris.

A partir de ce moment, respiration et pouls continuent ; et la guérison se poursuit sans incident notable.

OBS. IV (WALKER)

(*British Medical Journal, du 8 janvier 1921*)

Un enfant de 11 mois, chez qui on pratiquait une circoncision sous anesthésie au chloroforme, cessa subitement de respirer.

Il devint très pâle. Les pupilles se dilatèrent ; les pulsations radiales étaient impossibles à percevoir, de même qu'on ne

pouvait entendre les bruits du cœur. On fit la respiration artificielle et on pratiqua une sorte de massage du cœur par des pressions avec les doigts, sur le bord costal. Dans ce cas particulier, on pouvait, par ce procédé, arriver sur le cœur et presque le saisir de l'extrémité des doigts. Il n'y eut aucun résultat. Le corps de l'enfant commençait à se refroidir. On injecta de l'adrénaline dans le muscle cardiaque ; immédiatement après le cœur recommença à battre, puis, presque tout de suite après, la respiration spontanée réapparut. L'état de l'enfant revint normal en quelques minutes. On n'a pas pris le temps exact, mais j'estime qu'il s'était écoulé au moins 4 minutes, entre l'arrêt du cœur et du pouls et l'injection d'adrénaline. L'anesthésiste prétend que ce fut beaucoup plus long. J'ai vu l'enfant à des intervalles de 3 à 4 semaines. Je n'observai aucun symptôme pathologique qu'on aurait pu rapporter à l'intervention.

L'observation I doit être mise à part, en raison de l'injection préalable de morphine. On sait, en effet, que cette pratique permet d'obtenir des anesthésies profondes avec des doses de chloroforme très inférieures aux doses habituelles. La cellule nerveuse sensibilisée par la morphine s'imprègne beaucoup plus rapidement d'anesthésique. En augmentant progressivement la dose inhalée, la quantité de chloroforme fixée sur la cellule nerveuse atteint la dose anesthésique, alors que la quantité de chloroforme dissout dans le sang est très inférieure à la dose anesthésique habituelle. La cellule nerveuse déjà sensibilisée par la morphine ne peut vraisemblablement plus l'être par l'adrénaline et l'augmentation brutale de l'imprégnation cellulaire, cause de la syncope A.C., ne se produit plus.

Dans les observations II et III, la syncope chloroformique s'est produite très tôt après le début de l'anesthésie : à l'entrée du malade dans la salle d'opération (obs. II) 10 minutes après le début de l'anesthésie (obs. III). Dans l'observation IV, le moment des accidents n'est pas indiqué, mais on peut supposer que la durée de l'anesthésie n'avait pas encore été très longue puisqu'il s'agissait d'une circoncision, opération de courte durée.

D'autre part, dans ces trois observations, un intervalle assez long s'est écoulé entre les accidents et l'injection d'adrénaline ; intervalle pendant lequel on a pratiqué la respiration artificielle [5 minutes (obs. II) ; 5 minutes (obs. III) ; 4 minutes au moins (obs. IV)]. Or, pendant cette ventilation pulmonaire énergique, une quantité importante d'anesthésique a pu s'éliminer et la teneur du sang en chloroforme a, sans aucun doute, baissé dans des proportions considérables.

Dans les 4 cas en question, la proportion de chloroforme en dissolution dans le sang n'était vraisemblement plus suffisante pour produire la syncope A.C.

Nous nous sommes demandé si, dans un organisme dont le cœur est arrêté, la respiration artificielle suffit à elle seule à produire des modifications sanguines aussi considérables. La circulation n'étant plus entretenue par les battements cardiaques, on pourrait penser que le sang, ne se renouvelant plus

Graphique 9 (in thèse Castan)

dans les poumons, échappe en grande partie aux modifications des échanges respiratoires. Il suffit de jeter un coup d'œil sur le graphique 9 pour constater que la respiration artificielle provoque des évacuations cardiaques aussi importantes que les systoles normales.

Le chien, dont on a enregistré la pression carotidienne, avait été intoxiqué par le chloroforme jusqu'à prpoduction d'une syncope secondaire. On a tenté, sans d'ailleurs y parvenir, de ranimer les battements cardiaques par injection d'adrénaline et respiration artificielle. A aucun moment, les battements du cœur n'ont repris, même légèrement, mais on voit sur le tracé carotidien que chaque mouvement de respiration artificielle — pratiquée à la main — provoque une évacuation cardiaque qui s'inscrit par une ample oscillation.

Il semblerait donc que si, dans une syncope chloroformique secondaire, on veut pratiquer une injection intracardiaque d'adrénaline, il faille laisser tout d'abord s'écouler un temps assez long, pendant lequel la respiration artificielle permette l'élimination du chloroforme en dissolution dans le sang.

Mais, d'autre part, la cellule nerveuse cardiaque s'altère rapidement après l'arrêt du cœur et il semble que l'on a d'autant plus de chances de réveiller ses fonctions que l'injection d'adrénaline est faite plus rapidement après l'arrêt du cœur.

Il n'est pas absolument impossible d'éviter ces deux dangers opposés. C'est sans doute le cas des

4 observations rapportées plus haut. Mais ces coïncidences heureuses et d'ailleurs exceptionnelles ne nous paraissent pas devoir faire oublier les cas, si nombreux, ceux-là, de syncope A.C., et nous pensons que l'injection intracardiaque d'adrénaline, dans le cas bien spécial de syncope chloroformique *secondaire*, est à déconseiller formellement.

Conclusions

1° La syncope adrénalino-chloroformique est due à une intoxication par le chloroforme de la cellule nerveuse cardiaque. Celle-ci est sensibilisée par l'effet vagotrope initial de l'adrénaline.

2° Le pneumogastrique, excité par l'adrénaline agit par l'intermédiaire de l'appareil thyroïdien. Il provoque la sécrétion ou la libération d'une hormone thyroïdienne qui, venant au contact de la cellule nerveuse cardiaque, augmente sa faculté d'imprégnation par le toxique.

3° Pour des doses moyennes d'adrénaline on peut empêcher la production de la syncope adrénalino-chloroformique en supprimant la sécrétion thyroïdienne :

— Soit par section bilatérale haute des pneumogastriques, au-dessus de l'origine des branches thyroïdiennes ;

— Soit en suspendant temporairement la fonction du vague par l'atropine.

Vu, le Doyen,
ROGER.

Vu, le Président,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

Bibliographie

Asteriades. — Trois cas d'injections intracardiaques d'adrénaline pour syncope chloroformique. — *Presse Médicale*, 13 mai 1925.

Stillmunkès. — La syncope adrénalino-chloroformique. — Thèse 1922, Toulouse.

Bardier et Stillmunkès. — De la mort par l'adrénaline au cours de l'anesthésie chloroformique. Syncope cardiaque. — Soc. de Biologie, t. CXXXVI, 1er juillet 1922.

— Intoxication scorpionique et syncope adrénalino-chloroformique. — Soc. de Biologie, 3 mars 1923.

— Digitaline et syncope adrénalino-chloroformique. — Soc. de Biol., 10 mars 1923.

— Chloroforme et adrénaline. A propos de la ranimation expérimentale du cœur. — Soc. de Biol., 21 juin 1924 et 4 avril 1925.

Bennett. — Subcutaneous injections of adrenalin. — *British medical Journal*, 30 août 1913.

L. Binet. — Etude physiologique des anesthésiques. — *Journal médical Français*, sept. 1920.

Blumfeld. — Reflex effects from stimulation of mucous membrane during anesthesia. — Royal Society of medecine, section of anesthesies, 3 fev. 1911, in *British medical journal*.

Carlo Oliva. — Variations du contenu des capsules surrénales en adrénaline après l'anesthésie. — *Lyon chirurgical*, t. XI, v. I, janvier 1924.

Castan. — Les injections intracardiaques d'adrénaline dans le traitement des syncopes anesthésiques. — Thèse 1927, Paris.

P. Collin. — De l'anesthésie générale par éthérisation rectale. — Thèse 1924, Paris.

Delbet, Herrenschmidt et Beauvy. — Chloroformisation et capsules surrénales. — *Revue de Chirurgie*, t. XLV, 1912.

Deprée. — Adrenalin in chloroform anesthesia. — *British medical journal*, 1913, vol. I.

Douglas. — Action protectrice de l'adrénaline, syncope adrénalino-chloroformique. — Soc. de Biol., 1924.

Elliot. — The action of adrenalin. — *Journal of physiology*, 1905, vol. XXXII.

L. Garrelon et D. Santenoise. — Modifications des variations leucocytaires du choc peptonique consecutives à des modifications de l'excitabilité du système nerveux organo-végétatif. — Soc. Biologie, 19 nov. 1921.

L. Garrelon et D. Santenoise. — Rapport entre la résistance de l'organisme aux poisons et la modification du réflexe oculo-cardiaque, contribution à l'antianaphylaxie. — C. R. Acad. des Sciences, mars 1923.

— Intoxication et système nerveux de la vie végétative. — *Paris Médical*, 24 mars, 1923.

— Anesthésie par le chloroforme, excitabilité du système nerveux organo-végétatif. — Soc. de Biol., 1er décembre 1923.

L. Garrelon, D. Santenoise et J. Tinel. — Recherches expérimentales sur le rôle du système organo-végétatif dans les intoxications et le choc anaphylactique. — Congrès de médecine de Bordeaux, 4 sept. 1924.

L. Garrelon et D. Santenoise. — Choc peptonique et tonus parasympathique. — Presse Médicale, 24 fév. 1926.

L. Garrelon et D. Santenoise. — Appareil thyroïdien et choc peptonique, mécanisme de l'action du vague sur la

sensibilité de l'organisme au choc. — *Presse médicale*, 12 mai 1926.

L. Garrelon, A. Leleu et R. Thuillaut. — Pneumogastrique, atropine et choc chloroformique. — Société de Biologie, 3 déc. 1921.

L. Garrelon, T. Lucchetti et R. Thuillant. — Etude expérimentale sur la syncope adrénalino-chloroformique par injections sous-muqueuses d'adrénaline. — Soc. de Laryngologie des Hôpitaux de Paris, 10 fév. 1926.

Gautrelet et Briault. — Influence de l'adrénaline sur l'anesthésie au chloralose. — Soc. de Biologie, 12 juillet 1913.

Jones. — Anesthesia for submucœus resection of the septum. — *British medical journal*, 1921, vol. I.

G. Laurens. — Chirurgie de l'oreille, du nez, du pharynx et du larynx. — Masson, Paris, 1924.

Le Mée. — Des analgésiques locaux et de leur emploi en chirurgie oto-rhino-laryngologique. — *Annales des maladies de l'oreille et du larynx*, t. XXXVIII, n° 9, 1912.

Lucien et Parisot. — Glandes surrénales et organes chromaffines. — Witteur le François, Paris, 1915.

Lesage. — Recherches expérimentales sur l'adrénaline. — *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, vol. XIII, 1904.

Levy. — Sudden death under light chloroform anesthesia. — Proceeding of the Physiological Society, 21 oct. 1911 in *Journal of Physiology*, t. XLIII, 1911.

Levy et Lewis. — Heart iregularities resulting from the inhalation of low percentages of chloroform vapour, and their relations hip to the ventricular fibrillation. *The Heart*, vol. III, 1er oct. 1911.

Levy. — The excitine causes of ventricular fibrillation in animals under chloroform anesthesia. — *The Heart*, vol. IV, juin 1913.

The genesis of ventricular extrasystoles under chloroform ; with special reference to consecutive ventricular fibrillation. — *The Heart*, vol. V, n° 2, mai 1914.

— Further remarks or ventricular extrasystoles aun fibrillation under chloroform. — *The Heart*, vol. VII, n° 2, juillet 1919.

— Massage of the fibrillating ventricles. — *The Heart*, vol. VII, n° 3, avril 1920.

— A cardiac effect of adrenalin in chloroformed subjects. — *British medical journal*, vol. II, 1912.

Lucchetti. — La syncope adrénalino-chloroformique par injection sous-muqueuse nasale. — Thèse Paris, 1926.

Moulonguet et Lucchetti. — Les injections sous-muqueuses d'adrénaline sont-elles nocives chez les sujets chloroformés ? — Soc. de Laryngologie des hôpitaux de Paris, 10 févr. 1926.

Mailley. — Le traitement de la syncope cardiaque au cours de l'anesthésie par injection intracardiaque d'adrénaline. — Thèse Paris, 1923.

Mocquot. — La ranimation du cœur. — *Revue de Chirurgie*, 1909.

Nobel et Rothberger. — Uber die wirkung Adrenalin cond Atropin bei leichter chloroform-Narkose. — *Zeitschrift für gesamte Experimentelle, Medizin*, 1914, t. III.

Oliver et Schaffer. — The physiological effects of extracts of the suprarenald capsules. — *Journal of physiology*, t. XVIII, 1895.

Sharpey Schaffer. — Les glandes à secrétion interne (traduction G. Laroche et Richard) (Doin).

Petit-Dutaillis. — La ranimation du cœur par les injections intracardiaques d'adrénaline dans les syncopes opératoires. — *Journal de Chirurgie*, t. XXII, n° 6, déc. 1923.

ROGER. — Les réflexes pneo-pnéïques et pneo-cardiaques. — *Presse Médicale*, 5 fév. 1917.

— Action des pneumogastriques sur le cœur des animaux décapsulés. — Soc. de Biologie, t. 80, 2 juin 1917.

CH. RICHET. — Syncope dans l'anesthésie. Physiologie médico-chirurgicale.

RICHAUD. — Précis de thérapeutique et de pharmacologie.

THUILLANT. — Recherches expérimentales sur les anesthésiques. — Thèse Paris, 1925.

R. TOUPET. — Traitement des syncopes au cours de l'anesthésie par les injections intracardiaques d'adrénaline. — *Journal médical français*, juin 1927.

— Traitement des syncopes anesthésiques par les injections intra-cardiaques d'adrénaline.

— Rapport la Société Nationale de chirurgie, séance du 1er déc. 1926.

— Rapport à la Société Nationale de Chirurgie, séance du 26 mars 1927.

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette